

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 180

**DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
DE L'ETHYLISME CHRONIQUE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude CHAPALAIN

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 4 Février 1947

à LANDERNEAU (Finistère)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 180

**DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
DE L'ETHYLISME CHRONIQUE**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude CHAPALAIN

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 4 Février 1947

à LANDERNEAU (Finistère)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 120

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
DE L'ETHYLISME CHRONIQUE



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 28 Avril 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Claude CHARALAIN

né le 4 Février 1947

à LANDERNEAU (Finistère)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I
U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Président de l'Université : Pr D. GERMAIN
Vice Président : Pr. E. ELBAZ
Deuxième vice-président : M. B. ROUSSET
Troisième vice-président : M. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL : Directeur M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE et SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. M. le Dr J.J. COMTET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : M. le Professeur J. DELMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Melle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE No 1 : Directeur : M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE No 2 : Directeur : M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

A JOSHANE, mon fiancé,

A ma fille,

A toute ma famille,

A tous tous,

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Mr le Professeur F. TOLOT

Assesseurs : Monsieur le Professeur M. GIRARD

Monsieur le Professeur R. BRETTE

Monsieur le Professeur Agrégé G. PROST.

A JOSIANE, ma femme,

A ma fille,

A toute ma famille,

A mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur F. TOLOT.

Au cours de deux semestres passés dans son service, nous avons pu apprécier la clarté et la précision de son jugement. Dans une ère de fragmentation de la médecine, nous apprécions sa vision globale du malade et de la maladie.

Il a bien voulu nous confier ce travail.

Nous sommes heureux et fier de compter parmi ses élèves.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Au cours d'un semestre d'interne passé dans son service, nous nous sommes initié au monde coloré de l'endoscopie tout en bénéficiant de son enseignement et de son humanisme.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur R. BRETTE

Ses vastes connaissances, la rigueur de son raisonnement, sa grande sollicitude envers les malades, son humour, resteront pour nous un modèle.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé G. PROST.

Il a guidé ce travail. Nous avons apprécié la clarté et la précision de son esprit. Grâce à lui, nous avons pu faire un pas dans le domaine pour nous mystérieux des statistiques.

Qu'il trouve ici nos sincères remerciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX.

Externat :

Monsieur le Professeur R. DELEUZE
Monsieur le Professeur J. MARION (In memoriam)
Monsieur le Professeur R. PEYCELON
Monsieur le Professeur P. MAGNIN
Monsieur le Professeur F. TOLOT
Monsieur le Professeur P. MONNET
Monsieur le Professeur G. VIGNON.

Internat :

Monsieur le Docteur B. MULLER
Monsieur le Professeur C. DESPIERRES
Monsieur le Professeur F. TOLOT
Monsieur le Professeur A. BEL
Monsieur le Professeur R. BRETTE
Monsieur le Professeur M. DEVIC
Monsieur le Professeur M. GIRARD
Monsieur le Docteur C. OLLAGNIER.

I. INTRODUCTION

Dans cette étude de 127 éthyliques, non porteurs d'une cirrhose décompensée, ayant tous eu une laparoscopie avec ponction biopsie hépatique (sauf quelques cas où la cirrhose était évidente à la péritonéoscopie), nous nous proposons, après un rappel des différentes théories physiopathologiques mettant en avant, soit l'origine nutritionnelle, soit la toxicité directe de l'alcool conduisant à la cirrhose, d'étudier la valeur diagnostique de plusieurs paramètres biologiques et la précocité de ces modifications au cours de l'alcoolisme chronique.

Ces 127 éthyliques ont été classés en quatre groupes, foie normal, stéatose, stéatofibrose, cirrhose, en fonction des lésions histologiques constatées sur les ponctions biopsies hépatiques.

La place du dépistage clinique de l'éthylisme grâce à la technique de la grille de LEGO sera évoquée de façon plus brève.



II. THEORIES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA TOXICITE HEPATIQUE DE L'ALCOOL

A. LA THEORIE NUTRITIONNELLE.

Cette théorie a longtemps été défendue par des auteurs surtout américains et reste indissociable des noms de BEST, CONNOR, CHAIKOFF, HARTROFT.

1°) La stéatose expérimentale.

Ces travaux ont été résumés par HARTROFT et PORTA en 1968 (71) ; repris par BERTRAND (14), ils ont porté, après la découverte de HERSHEY et SOSKIN en 1931 (80) qui ont montré que chez les chiens pancréatectomisés, traités par l'insuline, la lécithine prévenait la stéatose, sur les "facteurs lipotropes" ; par la suite, avec CONNOR et CHAIKOFF (43), les études se sont orientées vers les régimes déséquilibrés associés à la consommation d'alcool. Enfin, des stéatoses alcooliques ont été provoquées par différentes substances que nous verrons rapidement.

a) Les facteurs lipotropes.

Les travaux de HERSHEY furent repris et confirmés en 1937 par KAPLAN et CHAIKOFF puis par BEST (18) qui évite l'apparition de la stéatose chez le rat soumis à un régime hyperlipidique par adjonction de lécithine. La recherche du composant actif de la lécithine amène BEST et HUNTSMAN (19) à la mise en évidence de l'action protectrice de la choline et de la bétaïne (165 - 53). Les études vont alors tenter de déterminer le mécanisme d'action de ces facteurs lipotropes. PERLMANN et CHAIKOFF (140) montrent que la choline et la bétaïne favorisent la formation des phospholipides par le foie. ARVIDSON et BORGSTROM (7) montrent qu'il existe une forte diminution de la libération des acides gras du foie lors des régimes pauvres en choline.

L'augmentation de la synthèse des triglycérides hépatiques au cours des carences en choline a été montrée par YOSHIDA (185) et HARPER.

On peut donc, avec FORBES (58), penser que le déficit en choline jouerait un rôle dans le mécanisme de transport des lipides hors du foie. En effet, la choline est incorporée dans les phospholipides pour former avec des triglycérides, du cholestérol et des protéines, les bêta-lipoprotéines très légères (V-L-D-L) : protéines vectrices des lipides (98). Les inhibiteurs de synthèse des protéines, la carence en aminoacides sont responsables d'un blocage de la construction de ces lipoprotéines. La diminution du taux des phospholipides choliniques pourrait donc être responsable d'un défaut de fabrication de V-L-D-L (58 - 70).

b) Les régimes déséquilibrés.

Le fait qu'une stéatose puisse apparaître chez un éthylique ayant une carence modérée en protéines ou en choline a amené les auteurs à penser que la carence en choline n'était pas à elle seule suffisante pour expliquer l'apparition d'une stéatose. Ils ont tenté de la reproduire par divers régimes déséquilibrés.

On peut, en effet, observer (140) qu'un régime hyperlipidique, un régime hyperglucidique (20) (BEST, HARTROFT, LUCAS), une carence en protéine peuvent provoquer une stéatose. En particulier, les travaux de TREMOLIERE (177) montrent que, dans les 5 ans précédant la stéatose, en plus de leur intoxication éthylique, les sujets étudiés ont une réduction de 15 % de la ration calorique et protidique. Au cours des 6 mois précédant la stéatose, la ration calorique chute de 50 %.

L'adjonction d'alcool à un régime de restriction calorico-azoté entraîne une dénutrition protidique augmentée.

Des études semblables ont été faites par PEQUIGNOT (138) qui ne pense pas, cependant, que la carence alimentaire soit responsable de la décompensation des cirrhotiques. Depuis les années 1960, de nombreux travaux ont été effectués en utilisant des régimes déséquilibrés chez le rat, les auteurs remplaçant une partie de la ration glucidique ou protidique par de l'alcool. Ces régimes ont été, en particulier, utilisés par LIEBER (102 - 104) qui cherche à démontrer l'action toxique de l'alcool alors que PORTA et HARTROFT (142) utilisant le même type de régime montrent qu'en apportant aux rats une solution contenant 32 % d'alcool et 25 % de sucre avec un régime suralimenté, riche en facteur lipotropes, on n'obtient après 5 mois, que de minimes altérations graisseuses. Ceci les amène à penser que, par lui-même l'alcool n'aurait pas de toxicité.

c) Autres carences.

Des carences en facteurs multiples ont été évoquées dans la survenue de la stéatose : carence en acides gras indispensables (163), acides aminés tels que thréonine, lysine, tryptophane, leucine, cystine surtout (159). On peut noter une différence entre la carence en acides aminés sulfhydrilés, entraînant des lésions de nécrose hépatique et la carence en substances donneuses de radicaux méthylés, (46) stéatogènes seulement. L'effet stéatogène de ce déséquilibre en acides aminés semble dû, plus à une diminution de l'oxydation des graisses et à une diminution de leur transport hors du foie qu'à une augmentation de leur synthèse. Il faut noter à ce propos que le coenzyme A dont la synthèse serait favorisée par les acides aminés soufrés, est nécessaire à l'oxydation des acides gras. Il est, par ailleurs, sensible à l'action directe de l'alcool sur la cellule hépatique.

La carence en ATP a, elle aussi, été évoquée (56). Elle joue à plusieurs niveaux : inhibition la formation des ARN messagers qui stimulent les ribosomes hépatiques dans leur formation de protéines en particulier V-L-D-L, d'autre part, inhibition de l'activation des amino-

acides entrant dans la composition des protéines.

2°) *Extension à la cirrhose.*

Jusqu'en 1960, l'explication nutritionnelle de l'hépatotoxicité de l'alcool prévalait dans les pays anglo-saxons, elle reposait sur l'expérimentation animale exposée plus haut, montrant l'importance des facteurs lipotropes, des régimes déséquilibrés de diverses carences dans la genèse des stéatoses.

Le rat semblait fournir un matériel expérimental convaincant. De la stéatose expérimentale chez le rat, on a extrapolé à la cirrhose alcoolique humaine. En effet, l'administration d'alcool au rat quel que soit le régime entraînait toujours un déséquilibre nutritionnel entraînant une stéatose suivie d'une fibrose (BEST) (20). L'intensité de la surcharge graisseuse entraînant une lyse des hépatocytes avec formation de "kyste graisseux", se rompant dans les espaces extracellulaires, ce qui provoque une réaction inflammatoire entretenant la fibrose et conduisant à la sclérose. Cette théorie est défendue par HARTROFT (72). Le deuxième argument des tenants de la théorie nutritionnelle est la coexistence de malnutrition et de cirrhose chez les éthyliques comme cela avait été étudié par PORTA et HARTROFT (142).

Un troisième argument est apporté par la fréquence des cirrhoses dans les pays "sous-développés".

Ces arguments avaient amené les auteurs à adopter le terme de cirrhose nutritionnelle (167) au lieu de cirrhose alcoolique.

3°) *Discussion de la théorie nutritionnelle.*

En fait, un malentendu semble s'être créé, l'étude de la stéatose expérimentale s'étant, comme nous l'avons vu, confondue avec celle de la cirrhose alcoolique expérimentale alors que les travaux modernes ont montré, comme cela sera développé plus loin, l'absence de filiation directe entre les deux lésions.

En 1968, RUBIN et LIEBER reprennent, pour les discuter, les arguments des tenants de cette théorie (152).

Il faut remarquer que, dans le Kwashiorkor (29 - 182), maladie provoquée chez l'enfant par un déficit en protéines, il existe une stéatose qui ne conduit jamais à la cirrhose (47 - 44). La stéatose chez l'Africain est très rare chez l'adulte et la malnutrition semble plus une cause d'aggravation que d'initiation de la maladie (81). D'autre part, depuis la découverte de l'antigène Hbs, un grand nombre de ces cirrhoses ont pu être rapportées au virus de l'hépatite (41). Des travaux sur le jeûne aigu ou prolongé montrent qu'il ne conduit pas à la stéatose (150 - 161). La cirrhose juvénile en Inde (128) qui s'accompagne souvent de stéatose (ressemblant fortement à la cirrhose alcoolique) avait été classée comme un exemple de cirrhose nutritionnelle (164) alors que des travaux ont montré que cette cirrhose pouvait survenir dans des familles de caste supérieure ou même des familles de médecins (128).

La cirrhose des Bantous est rapportée à un excès en alcool et en fer (27). Certaines toxines reconnues de façon plus récente dans des plantes semblent être bien responsables d'un certain nombre de cirrhoses : les alcaloïdes de Pyrrolizidine en Afrique du Sud (160), Aflatoxine en Afrique et en Inde du Sud (144-68), *Penicillium islandicum* Sopp au Japon (178), cycasine dans certaines îles du Pacifique (119).

LIEBER et RUBIN concluent qu'il n'existe pas de preuve montrant à l'évidence que la malnutrition peut être la "cause première" d'une cirrhose.

Sur le plan expérimental, ils notent que, si l'on a montré (BEST, HARTROFT) (20), que le rat ne faisait pas de stéatose avec un régime pauvre en protéine plus de l'alcool (32 % des calories), la quantité d'alcool absorbée par les rats était faible, alors qu'avec un régime comprenant plus d'alcool (36 % des calories totales), il se produit après 24 jours de ce régime une stéatose avec une augmentation des triglycérides (104) malgré un régime normal par ailleurs. Enfin, la durée de vie des rats est insuffisante pour qu'ils développent une cirrhose. La même critique peut être faite à VOLLVILER (180) qui, chez des malades convalescents (après une stéatose alcoolique) ne trouve aucun effet de l'alcool mais les quantités d'alcool données à ces malades sont inférieures à ce que prennent les éthyliques de façon habituelle. Enfin, ils discutent le rôle des facteurs lipotropes dans la production de la stéatose et, éventuellement, la cirrhose chez l'homme. Ils font, en particulier, remarquer que les malades porteurs d'une stéatose, traités par la choline, méthionine, ou d'autres facteurs lipotropes, ne guérissent pas plus vite que les autres et qu'un apport en grande quantité de choline n'a pas empêché l'apparition d'une stéatose chez des volontaires prenant de l'alcool (153). Ceci peut s'expliquer par le fait que rien ne prouve que, chez l'homme, un déficit en choline est toxique. En effet, contrairement à celui du rat, le foie de l'homme contient très peu de choline - oxydase. La stéatose produite par un déficit en choline serait donc, surtout, une maladie expérimentale du rat, sans rapport avec la maladie alcoolique du foie chez l'homme ou les primates (162 - 82).

Enfin, pour ce qui est des autres carences provoquant chez le rat une stéatose (cystine...) rien de semblable n'a été rapporté chez l'homme.



B. THEORIE DE LA TOXICITE DIRECTE DE L'ALCOOL.

La preuve d'une toxicité directe de l'alcool a été permise par une meilleure connaissance du métabolisme hépatique de l'alcool et ses conséquences sur les autres métabolismes que nous rappellerons avant d'aborder l'étude expérimentale de l'alcoolisme, étude fondée en premier lieu, sur les régimes provoquant une stéatose, puis sur l'étude des effets métaboliques et morphologiques de l'alcool.

L'éthanol, après une absorption rapide par le tube digestif de l'alcool ingéré est transformé en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. L'oxydation de l'éthanol a lieu essentiellement au niveau du foie (90 %), du rein, des vésicules séminales, du tractus digestif, une partie 2 à 8 % est éliminée par le rein et le poumon, accessoirement, la bile, les larmes, le suc gastrique. Les premiers travaux sur l'oxydation de l'alcool ont été pratiqués par FORSANDER et RAHIA(557) puis par WESTERFELD et SCHULMAN (58) qui mettent en évidence la facilité de la capture du coenzyme A par l'alcool.

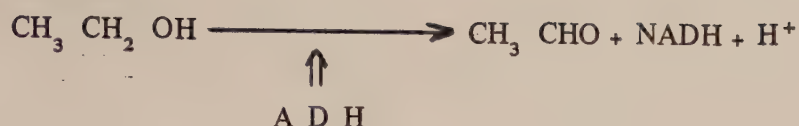
Il existe trois voies d'oxydation intrahépatique de l'alcool d'importance inégale : tout d'abord la voie de l'alcool deshydrogenase, ensuite l'oxydation par le système catalase - xanthine - oxydase, enfin l'oxydation par le système MEOS (microsomal ethanol oxydizing system).

1°) Le métabolisme intra hépatique de l'alcool.

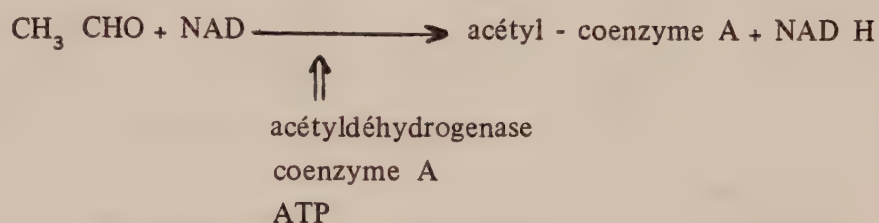
a) oxydation par l'alcool deshydrogénase (ADH) (15 - 63 - 170).

L'ADH est localisée uniquement au cytosol, elle est en abondance puisqu'il existe moins d'une micromole pour 100 g de foie frais. Son pH optima (10,8) est peu physiologique. L'enzyme est saturée par une concentration sanguine d'éthanol de 90 mg/100. l'ADH est un métalloenzyme renfermant du zinc. Elle a été isolée de différents organes mais chez l'homme 80 à 90 % de son activité se trouve dans le foie. Une population peut être divisée en deux groupes selon les caractères de l'ADH hépatique (181). Dans le groupe normal, l'activité de l'enzyme est trois à cinq fois plus faible que celle observée dans le groupe atypique. La proportion du groupe atypique est variable. Il existe plusieurs isoenzymes de l'ADH dans le foie. Il y en aurait 8 variétés chez l'homme. Leurs proportions varient d'un individu à l'autre, aussi bien dans le groupe normal que le groupe atypique. Les isoenzymes ont des activités quantitativement différentes, ce qui pourrait expliquer en partie, la tolérance variable vis-à-vis de l'alcool (171). L'augmentation de la tolérance des éthyliques vis-à-vis de l'alcool a posé le problème de la nature adaptative de l'alcool deshydrogénase. On a rapporté dans la littérature une activité augmentée, inchangée ou même diminuée de l'enzyme à la suite d'une consommation prolongée d'éthanol (122 - 158 - 64 - 97).

La réaction de transformation de l'alcool éthylique en acétaldéhyde est couplée avec la transformation du nicotinamide dinucléotide (NAD) coenzyme obligatoire en NADH (59).



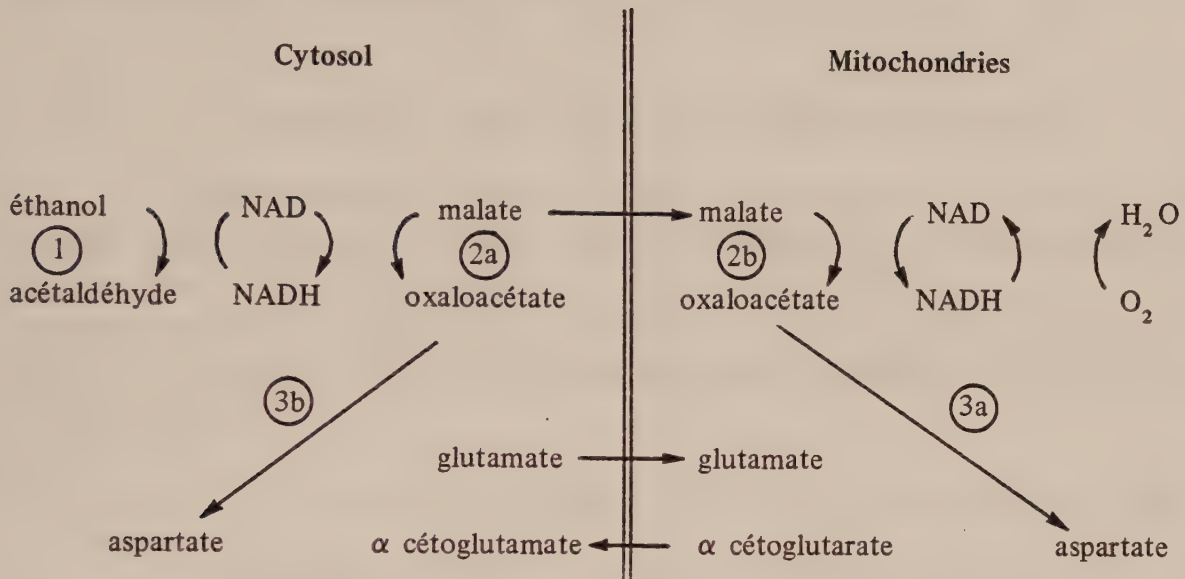
L'acétaldéhyde formée sous l'effet de l'ADH sur l'éthanol est réoxydée en acide acétique par l'acétyldéshydrogenase localisée au cytosol, microsomes, mitochondries. NAD est là aussi, un coenzyme obligatoire.



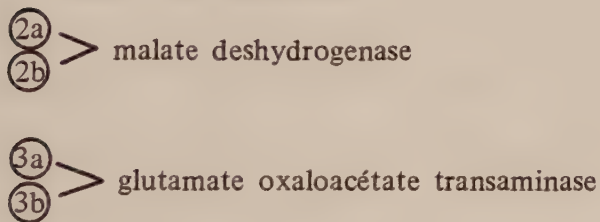
L'acétate formé au cours de l'oxydation de l'éthanol est oxydé dans le cycle de KREBS et dans la chaîne respiratoire localisée aux mitochondries. Le métabolisme d'une molécule d'éthanol par ce système, conduit donc à deux molécules de NADH, ce qui entraîne l'augmentation du rapport NADH/NAD dans le foie. Le facteur limitatif de l'activité de l'ADH est la quantité disponible de NAD. L'entretien et la vitesse de la réaction d'oxydation de l'alcool passe par la réaction du complexe ADH - NADH₂. Cette réoxydation a lieu essentiellement dans la chaîne respiratoire mitochondriale. La réaction est compliquée par le problème de l'imperméabilité de la membrane mitochondriale au NADH. Le problème est résolu par le fonctionnement de la navette malate - aspartate : la malate deshydrogenase réduit dans le cytosol, l'oxalate en malate, réaction accompagnée de l'oxydation de NADH en NAD. Le malate passe dans les mitochondries où une isoenzyme de la malate deshydrogenase l'oxyde en oxaloacétate avec réduction du NAD en NADH qui est oxydé ensuite dans la chaîne respiratoire (63). La navette malate - aspartate est d'une très grande importance. Lorsque sa capacité fonctionnelle est dépassée par la quantité d'alcool, l'ADH ne peut plus oxyder l'éthanol et le rapport NADH/NAD se trouve augmenté. Dans ce cas, d'autres couples d'oxydo-réduction sont augmentés : lactate-pyruvate, alphaglycérophosphate-dihydroxyacétone, betahydroxybutyrate-acétoacétate.

Schéma navette malate - aspartate.

Figure 1.



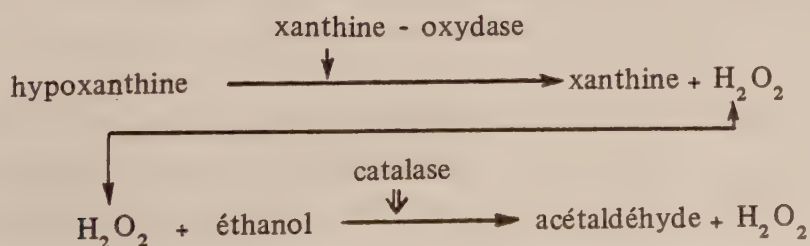
(1) alcool deshydrogenase



(D'après GAJDOS -63-)

b) oxydation par la catalase.

Dès 1936 KEILIN et HARTREE ont montré que la xanthine - oxydase - catalase jouait un rôle dans l'oxydation de l'éthanol. Le foie est riche en catalase, cette voie étant localisée au cytosol. La catalase forme avec l'eau oxygénée un complexe capable d'oxyder certaines molécules (69 - 117). L'alimentation de la catalase en H_2O_2 se fait par la réaction de la xanthine - oxydase à partir de bases puriques et d'aldéhyde ou par oxydation du groupement SH de la cystéine et du glutathion.



La participation de la catalase dans l'oxydation de l'éthanol dans le foie dépendrait du taux de formation de catalase H_2O_2 et du taux d'éthanol sanguin (135). La voie catalase - xanthine - oxydase existant potentiellement chez le sujet normal se créerait progressivement chez l'alcoolique chronique (l'activité peroxydasique apparaissant dans le plasma des éthyliques pour des concentrations d'alcool plus faibles que chez les sujets sains).

c) oxydation par le Microsomal Ethanol Oxydizing System (MEOS)

ORME-JOHSON et ZIEGLER en 1965 (134) observent que la fraction microsomale pouvait oxyder l'éthanol et à un degré moindre le méthanol. De nombreuses drogues ou médicaments jouent le rôle de stimulateurs du système oxydant enzymatique microsomale. La prolifération du réticulum endoplasmique sous l'influence de l'éthanol a été remarquée par LIEBER (107). Ceci lui permet de décrire un système microsomal : le MEOS (106 - 109 - 73), capable d'oxyder l'éthanol.



La localisation à l'intérieur de la cellule, le pH optimum physiologique, la nécessité de $NADPH_2$ comme cofacteur, l'effet d'inhibiteurs comme le pyrazole permettent de le différencier de l'alcool deshydrogenase (108). L'activité de ce système a pu être séparée à la fois de l'alcool deshydrogenase et de la catalase par chromatographie (169). LIEBER admet que in vivo chez le sujet non alcoolique les 3/4 de l'alcool sont métabolisés par l'ADH et un quart par le système MEOS. A haute concentration alcoolique le système MEOS serait plus actif (113). L'administration chronique d'alcool augmenterait l'activité du MEOS (106). Le calcul de l'augmentation de l'activité MEOS expliquerait les deux tiers de l'augmentation de la clearance de l'éthanol pour LIEBER. Le tiers résiduel pourrait s'expliquer par une altération de l'activité enzymatique secondaire aux conditions d'isolement et d'incubation des microsomes ou par la participation d'un système enzymatique autre que le MEOS. L'activité de l'ADH ne semble pas pouvoir expliquer l'adaptation après consommation chronique d'alcool. LIEBER et DE CARLI (111) montrent d'autre part, que l'administration de drogues comme le phenobarbital entraîne une augmentation du MEOS. Cette élévation reflète vraisemblablement la prolifération du réticulum endoplasmique plutôt qu'une induction sélective du système MEOS car son activité exprimée par milligramme de protéine microsomale demeure inchangée (110).

L'existence "in vivo" du système MEOS a été et est encore combattue par certains auteurs. Certains d'entre eux disant que l'activité attribuée au MEOS est, en fait, due à la catalase (84 - 172), d'autres, ne retrouvant pas sur le plan expérimental l'action du système MEOS (86) en particulier ISSELBACHER (84) qui pense qu'il ne s'agit pas d'un système enzymatique particulier, mais de l'activité dans la fraction microsomale de la NADPH - oxydase.

L'existence ou non du système MEOS demeure donc en question ; quoi qu'il en soit, il est aujourd'hui bien établi que l'ADH n'est pas seule en cause dans le métabolisme de l'éthanol, et que celui-ci se déroule également dans la fraction microsomale.

Chez l'éthylique, l'accumulation de NADH entraîne une élévation du rapport NADH/NAD. La figure 2 montre certaines conséquences de l'élévation de ce rapport. Il existe en particulier, une inhibition du cycle citrique intramitochondrial comme l'ont montré les études utilisant l'éthanol marqué au C^{14} (105). La réoxydation nécessaire dans le cytosol de NADH est couplée avec la synthèse des acides gras qui est augmentée et avec la transformation accrue de pyruvate en lactate. Ces constatations mettent en évidence que le métabolisme d'une dose d'alcool modérée entraîne un grand nombre de perturbations dans le métabolisme de l'hépatocyte.

b) action de l'éthanol sur le métabolisme glucidique.

L'hypoglycémie constatée lors d'abus alcoolique est due surtout au blocage de la néoglucogenèse hépatique par l'éthanol, d'une part, et d'autre part, l'excès de NADH bloque le métabolisme du galactose. Le mécanisme des hypoglycémies parfois constatées est encore obscur (61).

c) l'hyperlactacidémie, hyperuricémie, acidose, accumulation de collagène.

Comme nous l'avons vu l'augmentation du rapport NADH/NAD entraîne une augmentation du rapport lactate/pyruvate ce qui provoque une hyperlactacidémie ; celle-ci contribue à l'acidose et réduit les capacités du rein à excréter l'acide urique conduisant à une hyperuricémie secondaire. Ceci expliquerait le rôle aggravant de l'alcool sur la goutte.

Une conséquence, non encore totalement démontrée, de l'augmentation de la lactacidémie pourrait être la stimulation de la production de collagène. En effet, l'augmentation de la lactacidémie est associée à une augmentation de la proline - hydroxylase *in vitro* et *in vivo*. Chez le rat et le babouin "alcooliques" il y a une augmentation de l'activité de cet enzyme associée à l'accumulation de collagène. Des coupes de foie de rat alcoolique montrent une augmentation de l'incorporation de la proline C^{14} dans l'hydroxyproline C^{14} du collagène. LIEBER rappelle à ce propos que l'une des caractéristiques de la cirrhose est la fibrose dans laquelle il existe une accumulation importante de collagène. Or, ces modifications du métabolisme du collagène ont été démontrées (bien que leur importance ne soit pas connue) au cours des stéatoses. Elles sont à ce stade réversibles, semble-t-il.

d) altérations de la lipogénèse et de l'oxydation des lipides (13 - 83 - 100).

Sans rentrer dans le détail des mécanismes biochimiques qui vont entraîner la stéatose, voyons ce qui se passe au niveau de l'hépatocyte. L'augmentation du rapport NADH/NAD augmente la concentration d' α glycérophosphate, ce qui favorise la synthèse des acides gras puis des triglycérides (cf. fig. 1) (129 - 155 - 85).

Une augmentation de la lipogénèse peut être considérée comme un moyen d'utilisation des ions H^+ en excès. Certains de ces ions sont transférés dans la mitochondrie. Comme l'activité du cycle de KREBS est déprimée, en particulier à cause du manque de NAD pour certaines réactions du cycle, la mitochondrie va utiliser plutôt les ions H^+ provenant de l'éthanol que

ceux provenant de l'oxydation dans le cycle de KREBS des acides gras. Ainsi, les acides gras qui, normalement, sont utilisés comme principale source d'énergie du foie sont supplantés par l'éthanol. Une diminution de l'oxydation des acides gras après absorption d'éthanol a été démontrée dans le foie de souris et des foies perfusés. En définitive, la conjonction d'une augmentation de la synthèse des lipides hépatiques par suite des modifications du rapport NADH/NAH et d'une diminution du catabolisme des acides gras à la suite de la diminution du cycle citrique entraîne une accumulation des triglycérides au sein de l'hépatocyte.

Par ailleurs l'éthanol entraîne d'autres modifications métaboliques comme la production de corps cétoniques (augmentation de la cétogénèse hépatique). Ceci peut aggraver l'acidose résultant de l'hyperlactacidémie.

e) action de l'alcool sur le métabolisme des protides (75).

Au cours de l'alcoolisme chronique, la synthèse protéique mitochondriale est pratiquement abolie. WILLIAMSON et NIKKILA ont montré que l'éthanol augmentait les concentrations sanguines de β -hydroxybutyrate et d'acétyl COA alors qu'il diminue celles de l'oxaloacétate, du succinate, de l' α cétooglutarate et de l'acéto-acétate, ROTHCHILD a montré que l'éthanol diminuait chez le lapin de 33 % la synthèse de l'albumine par l'hépatocyte et abaissait le rapport acide ribonucléique/acide desoxyribonucléique.

f) action de l'éthanol sur le métabolisme des drogues et médicaments

L'administration de drogues comme d'alcool entraîne une prolifération du système réticulo endothélial lisse. Celle-ci s'accompagne d'un accroissement de l'activité de nombreux enzymes microsomaux de détoxification (155). Ceci a été étudié pour les hydroxylases de l'aniline, du phénobarbital, du méprobamate, du benzopyrène et d'une enzyme réductrice la nitroreductase. Ces effets de l'alcool ont été confirmés chez l'homme par biopsie hépatique par RUBIN (154). Par contre, l'intoxication alcoolique aiguë potentialise l'action de nombreux médicaments psychotropes. Il existerait alors, une inhibition de la détoxification des médicaments par un mécanisme de compétition (156).

g) conclusion.

Les diverses conséquences métaboliques que nous venons de voir constituent la base biochimique de l'hépatotoxicité de l'éthanol. On remarquera surtout que, dans les mitochondries, le foie utilise l'éthanol comme source préférentielle d'énergie, ce qui entraîne une diminution du catabolisme des acides gras, une hyperlactacidémie, une augmentation de la lipogénèse. Dans le système réticuloendothélial se produit une prolifération expliquant les modifications du métabolisme des médicaments.

3°) *Preuves expérimentales de la toxicité hépatique de l'alcool.*

L'étude de la toxicité de l'alcool a longtemps été confondue avec celle de la stéatose expérimentale. Le mérite de cette étude revient à LIEBER et à son école. En 1965 (102) il parvient à réaliser pour les rats, qui ont une aversion pour l'alcool, un régime liquide où jusqu'à 36 % des calories totales sont remplacées par de l'alcool. Il obtient une stéatose alors que le remplacement par des graisses ou des sucres des calories représentées par l'alcool ne donne pas de stéatose. Il faut mettre en évidence qu'il n'y a pas dans ces régimes, de carence nutritionnelle. LIEBER montre qu'une diminution en graisses du régime, réduit mais ne prévient pas complètement l'apparition de la stéatose aussi bien chez l'homme que chez l'animal (103). Des expériences sont conduites chez des volontaires alcooliques (96) et non alcooliques (153) : les biopsies hépatiques montrent un accroissement du taux des triglycérides hépatiques atteignant 5 à 10 fois la normale (96).

En 1974, RUBIN et LIEBER (157) obtiennent, chez le babouin, après une "alcoolisation" allant de neuf mois à 4 ans, une cirrhose vraie alors que les animaux ont un régime équilibré avec une substitution isocalorique d'alcool aux hydrates de carbone. Ils obtiennent non seulement une cirrhose chez deux babouins mais une stéatose plus ou moins importante chez tous les animaux, une hépatite alcoolique chez quatre babouins. Ils concluent que toute "l'histoire naturelle" de la maladie alcoolique se réalise sans qu'un déséquilibre nutritionnel puisse être invoqué.

4°) *Les lésions ultrastructurales des hépatocytes au cours de l'alcoolisme.*

Les problèmes de régime alcoolisé résolus chez l'animal, l'étude des biopsies hépatiques chez l'homme, au microscope électronique (39), ont amené les auteurs à rechercher les lésions de la cellule hépatique dont serait responsable l'alcool et à rapprocher ces lésions des anomalies des différents métabolismes constatées au cours de l'alcoolisme. Il faut, à ce propos, citer les travaux de LIEBER (112 - 116) et RUBIN (151) aux ETATS-UNIS, en FRANCE : OUDEA (136 - 137), ALBOT (2).

a) altération des mitochondries.

Ces auteurs observent des modifications importantes des mitochondries hépatiques. Les mitochondries sont ballonnées, déformées, les crêtes sont désorganisées ainsi que les inclusions cristallines. Ces modifications sont observées aussi bien chez l'homme que chez l'animal quel que soit le régime. Ces désordres sont associés à une augmentation de la perméabilité des membranes. Ces lésions ont été rapprochées de l'altération du catabolisme des acides gras qui se produit dans les mitochondries (diminution de l'activité du cycle de KREBS) expliquant en partie la stéatose.

D'autre part, la mitochondrie est le siège principal de l'oxydation de l'acétaldéhyde, la diminution des possibilités des mitochondries expliquerait le taux sanguin plus élevé en acétaldéhyde chez les alcooliques que chez les non-buveurs. L'acétaldéhyde est un toxique pour le coeur, le cerveau, le foie et particulièrement ses fonctions mitochondriales. Ainsi, la diminution

des capacités des mitochondries à détoxiquer l'acétaldéhyde pourrait conduire à un mécanisme auto-entretenu, l'accumulation d'acétaldéhyde aggravant le mauvais fonctionnement mitochondrial.

Les déformations des mitochondries ne sont pas spécifiques de l'intoxication alcoolique. Elles se voient également aux cours des intoxications par le jaune de beurre et l'aminothiazol.

b) altération du réticulum endoplasmique rugueux (microsomes).

Les membranes du RER peuvent apparaître brisées au microscope électronique, les ribosomes étant alors libérés. L'une des fonctions principales du RER est la synthèse des protéines qui est diminuée par l'éthanol.

c) altération du réticulum endoplasmique lisse (R.E.L.).

Comme nous l'avons vu, le REL prolifère chez l'alcoolique, ce qui s'accompagne d'une augmentation de l'activité enzymatique, en particulier de la synthèse de lipoprotéines, du métabolisme des drogues. L'augmentation des lipoprotéines peut conduire à une hyperlipémie. L'activité du système MEOS, localisé au R.E.L., est aussi augmentée.

Il s'agit d'une réaction adaptative et non lésionnelle. Cette prolifération du R.E.L. est comparable à celle qui est entraînée par les inducteurs enzymatiques (phénobarbital par exemple). Cette stimulation adaptative du R.E.L. peut entraîner un gros foie.

Tableau n° 1.

Modifications morphologiques et métaboliques des organites intracellulaires sous l'influence de l'alcool.

ORGANITES	Changements structuraux	Changements métaboliques
Mitochondries	gonflées, irrégulières inclusions	↘ activité cycle de Krebs ↘ de l'oxydation des acides gras ↘ de la synthèse des protéines.
Réticulum endothelial lisse	Augmentation de volume des vésicules.	Augmentation de l'activité MEOS. Augmentation de la synthèse des lipoprotéines
Reticulum rugueux	Diminution de volume	↘ production des protéines
Appareil de GOLGI	Prolifération vésiculaire	Augmentation de la synthèse des lipoprotéines.

d'après BRUNT (dans Thèse de LEGRAND) (100).

d) les corps de Mallory.

Ils ont été décrits par MALLORY en 1911 (120). Ils apparaissent au cours des hépatites alcooliques aiguës et seraient un indicateur de gravité, mais ceci est discuté (23 - 40). Ils ne sont pas spécifiques de l'hépatite alcoolique et ont été décrits dans d'autres affections : l'hépatome, la cirrhose biliaire primitive, la maladie de Wilson, l'hépatite chronique post-virale, L'absence de corps de Mallory n'infirme pas le diagnostic d'hépatite alcoolique (175).

Les corps hyalins de Mallory apparaissent au microscope optique comme des inclusions cytoplasmiques éosinophiliques et au microscope électronique comme des amas serpigneux de fibrilles disposés au hasard, sans connections discernables avec des structures hépatocytaires. L'origine de cette lésion est encore débattue (141). Tout d'abord, on a pensé qu'il s'agissait de la dégénérescence de mitochondries ou du reticulum endoplasmique. Actuellement, on pense qu'il s'agit plutôt de fibrilles protéiques néoformées.



C. DE LA TOXICITE DE L'ALCOOL A LA CIRRHOSE.

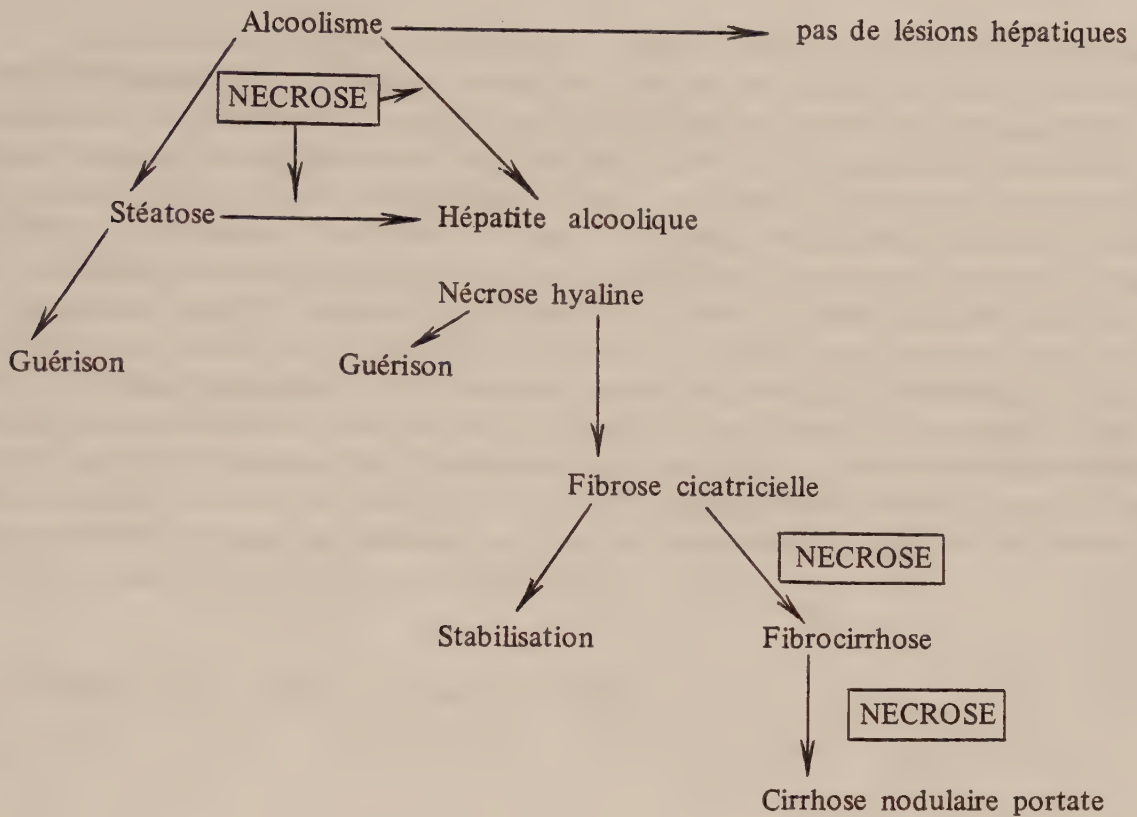
Si la toxicité de l'alcool a été prouvée, tant sur le plan biologique qu'histologique, seules les expériences de LIEBER et RUBIN chez le babouin ont démontré la possibilité de création de cirrhoses expérimentales par l'ingestion d'alcool malgré des régimes bien équilibrés, les expériences précédentes ayant surtout conduit à la production de stéatose.

En fait, la connaissance de la pathogénie de la cirrhose et de son précurseur probable l'hépatite alcoolique a fait peu de progrès. Des études statistiques récentes ont permis de préciser le rôle de la quantité d'alcool ingéré dans la création des cirrhoses. Ces études montrent que le nombre de cirrhoses est proportionnel à la quantité d'alcool ingéré alors que la mauvaise nutrition semble jouer un rôle secondaire (101). Ceci avait déjà été remarqué en EUROPE au cours de la deuxième guerre mondiale et aux ETATS-UNIS après la prohibition.

Les lésions présentées par les alcooliques sont très diverses allant de la stéatose réversible à la cirrhose irréversible en passant par l'hépatite alcoolique. L'expérimentation s'étant surtout attachée à produire des stéatoses par injection d'alcool, le problème est de situer la stéatose au sein de l'hépatopathie alcoolique. Est-elle un phénomène purement nutritionnel, temporaire, réversible sans rôle cirrhogène, comme le pense BERTRAND (16) ou est-elle un intermédiaire obligatoire conduisant à la cirrhose ?

Pour certains auteurs comme ALBOT (1) BURGUERA (30) la stéatose pure est asymptomatique. Cependant le microscope électronique a permis de montrer qu'il existe des modifications identiques des mitochondries au cours de la stéatose et de l'hépatite alcoolique ainsi qu'une diminution du réticulum endoplasmique rugueux. Ainsi, pour d'autres en particulier LIEBER (157) la stéatose serait un précurseur de l'hépatite alcoolique, la stéatose étant le reflet d'importantes modifications des différents métabolismes dans le foie, lorsqu'elle serait très importante, elle pourrait entraîner des dommages irréversibles de la cellule hépatique. Cette description semble, en fait, plus proche de la stéatonécrose inflammatoire aiguë du foie alcoolique dont parlent TOLOT (173) et BERTRAND (16) ; quoi qu'il en soit, que la stéatose soit ou non une étape obligatoire du chemin conduisant à la cirrhose, les auteurs admettent que la nécrose, se traduisant par une élévation modérée mais significative des transaminases (129) est le premier stade de l'hépatite alcoolique. Cette nécrose est responsable de l'inflammation, deuxième critère de l'hépatite alcoolique. La nécrose et l'inflammation pourraient alors entraîner une fibrose cicatricielle. Les premiers dépôts de tissu fibreux semblent apparaître dans la zone centrale des lobules hépatiques conduisant à ce qui a été appelé sclérose hyaline sclérosante par EDMONSON (54) et BERTRAND (16). état qualifié de précirrhotique. La fibrose cicatricielle peut se stabiliser mais son devenir habituel est cependant l'évolution vers la cirrhose nodulaire qui survient en quelques années. Cette aggravation se poursuit d'autant plus rapidement que l'intoxication éthylique persiste. De nombreux foyers de nécrose se manifestent alors, entretenant le mécanisme conduisant à la cirrhose nodulaire, les nodules de régénération se développent dans les zones restées saines et les mieux vascularisées, c'est à dire périportales. Entre les deux étapes post nécrotiques, fibrose et cirrhose, existent tous les relais intermédiaires. L'extension rapide des lésions centrales à la fibrose portale par la construction de "ponts" fibreux entre zone centrale et portale est un pas important sur le plan histologique entre hépatite et cirrhose (66). On peut donc schématiser l'évolution des lésions hépatiques.

Figure 3 : Schéma de l'évolution des lésions hépatiques sous l'influence de l'alcool.



(Ce schéma étant modifié par la persistance ou non de l'alcoolisme).

GALAMBOS (65) a suivi par biopsie hépatique, plusieurs éthyliques présentant une hépatite alcoolique et a montré que, chez les malades continuant à boire, l'évolution était constamment défavorable mais aussi que, malgré l'arrêt de l'intoxication, l'évolution pouvait se faire vers la cirrhose.

Quoi qu'il en soit, si la séquence alcoolisme, hépatite alcoolique précédée ou non de stéatose semble bien avoir été démontrée par RUBIN et LIEBER au cours de leur expérimentation chez le babouin, la pathogénie de la cirrhose reste encore en grande partie inconnue (175). Pourquoi à ingestion alcoolique et apport protidique égaux, à conditions économiques égales, certains font et d'autres ne font pas de cirrhose ? Pourquoi les études démographiques et les constatations autopsiques démontrent-elles qu'un alcoolique sur 10 seulement est cirrhotique ? Il existe sans doute, en plus de l'intoxication alcoolique, une prédisposition individuelle à faire une cirrhose.

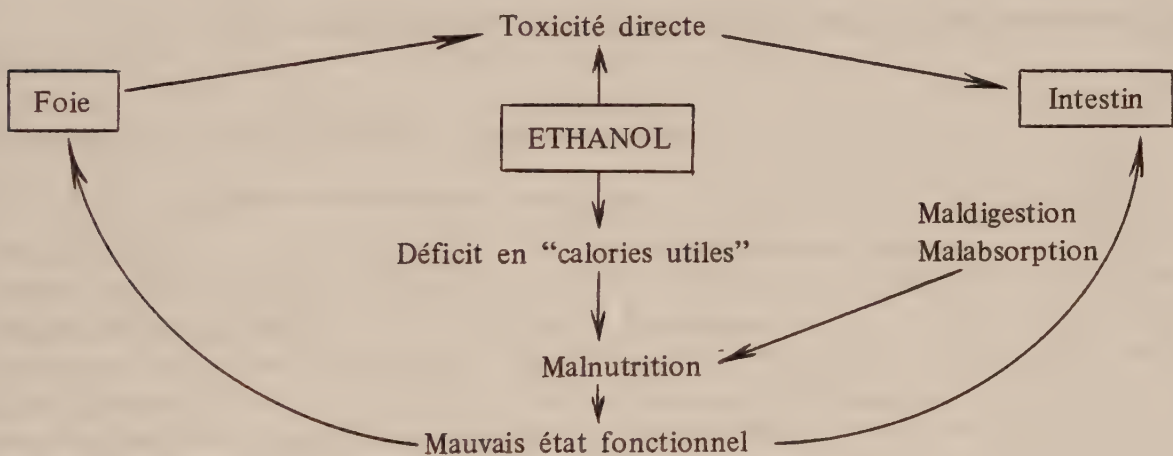
Les recherches actuelles se portent vers l'étude de l'hérédité, des modifications immunologiques, des modifications du métabolisme du collagène au cours des cirrhoses.

D. CONCLUSION.

En conclusion, on peut dire que, si la toxicité directe de l'alcool sur le foie est maintenant démontrée, les expériences menées, tant par les partisans de la théorie nutritionnelle que par ceux de la théorie de la toxicité directe de l'alcool ont montré que les conditions diététiques modulent considérablement les effets hépatiques de l'alcool laissant sous-entendre que le facteur nutritionnel n'est pas négligeable dans l'alcoolisme. L'alcoolique, en effet, tire une grande partie de ses calories absorbées de l'éthanol et a donc moins besoin de calories d'autres natures. Les boissons alcooliques contiennent peu de protéines, vitamines et minéraux. L'absorption de ces "composés nutritifs" pourrait donc devenir insuffisante. L'alcool a, d'autre part, une action directe sur l'intestin et le pancréas. On a observé, en effet, chez les alcooliques une malabsorption de certains composés nutritifs essentiels comme la thiamine, la vitamine B12, les folates, en partie responsable pour certains, de la macrocytose constatée chez ceux-ci. L'alcool par ailleurs agissant directement sur le système réticulo endothélial. Beaucoup d'alcooliques absorbent peu de protéines, ceci entre en jeu dans l'hypoalbuminémie. Celle-ci pouvant s'expliquer soit, par un déficit primaire en protéines, soit par une diminution de la production protéique par un foie malade, les deux facteurs entrent souvent en jeu.

Ceci est résumé dans ce schéma emprunté à LIEBER (116)

Figure n° 4.



Après ce rappel du métabolisme de l'alcool et des différentes théories de l'action toxique de l'alcool sur le foie, support des modifications biologiques, nous étudierons, à propos de 127 dossiers de malades ayant eu une laparoscopie et une biopsie hépatique, certains critères permettant de mettre en évidence l'imprégnation alcoolique chronique et le retentissement hépatique de cette intoxication.

III. CRITERES BIOLOGIQUES DE L'ETHYLISME ET DE L'ATTEINTE HEPATIQUE AU DEBUT.

A. MALADES ET METHODES.

1°) Les malades.

Notre étude porte sur un premier groupe de 127 malades, hospitalisés dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital JULES COURMONT - 69 PIERRE-BENITE pour diverses raisons, dont l'interrogatoire mettait en évidence une intoxication éthylique équivalente à un litre et demi de vin par jour depuis au moins cinq ans. Ont été exclus de cette étude les malades présentant une maladie infectieuse intercurrente ou une polynucléose supérieure à 7500/mm³, les malades présentant une cirrhose décompensée, le diagnostic étant alors évident sur le plan clinique, ne demandant pas de confirmation biologique. Une partie des malades de ce groupe a été utilisée par DERMER dans sa thèse (50).

Dans un deuxième groupe de trente cinq malades, dont 20 font partie du premier groupe de 127 (les 15 autres ayant été exclus de ce groupe, le bilan ayant été incomplet sur le plan biologique), l'évolution de différents critères a été étudiée chaque jour pendant au moins quatre jours. Le total est donc de 142 dossiers. Sur 50 autres malades, éthyliques certains, l'évolution des transaminases par rapport à la créatine phosphokinase (C.P.K.) a été étudiée sur plusieurs jours.

Les motifs d'hospitalisation de ces malades étaient variés et sont rassemblés dans le tableau n° II.

Tableau n° II : Motifs immédiats de l'hospitalisation.

Pré DT ou DT	30	Troubles neurologiques	6
Baisse de l'état général	28	Rhumatismes	5
Crise comitiale	16	Suspicion de cirrhose	4
Troubles digestifs	13	Cardiopathie	3
Troubles psychiatriques	10	Anémie	2
Affection pulmonaire	7	Malaise imprécis	2
Décision de cure de dégoût	7	Infection urinaire	1
Intoxication éthylique aiguë	7	Diabète	1

En fait, fréquemment, l'intrication de plusieurs de ces raisons a, chez un même malade, motivé l'hospitalisation.

L'âge varie entre 29 et 73 ans pour les extrêmes, mais les malades sont surtout répartis autour de la moyenne qui est égale à 48 ans. Il n'y a que 13 femmes sur le total de 142 malades.

2°) Méthodes.

a) classification des observations selon l'anatomopathologie.

Les 127 malades ont été répartis en 4 groupes selon le résultat de la ponction biopsie hépatique (P.H.B.) pratiquée sous laparoscopie. Celle-ci a toujours été réalisée par le même opérateur (Dr. GAILLARD). En dehors de quelques cas où la cirrhose était évidente (foie nodulaire typique à la laparoscopie) et où l'examen était contre indiqué par les tests de coagulation, tous les malades ont donc eu une P.B.H.

Les examens ont tous été réalisés par le même anatomopathologiste (Dr. M. ROCHET). Les comptes-rendus anatomopathologiques ont permis à trois observateurs séparés de classer les malades en quatre groupes :

- foie normal
- stéatose : foie augmenté de volume, au bord arrondi, de couleur claire, de consistance souple à la laparoscopie. Stéatose sans lésions scléreuses à l'histologie.
- stéatosclérose : foie de consistance ferme, de surface irrégulière, sans nodulation à la laparoscopie. Sclérose non annulaire à l'histologie.
- cirrhose compensée : foie nodulaire à la laparoscopie. Sclérose annulaire à l'histologie.

La valeur de la P.H.B. dans le diagnostic des hépatopathies alcooliques a été discutée par BERTHET (12) dans sa thèse (1973). Il reprend, en particulier, les travaux de BRAUNSTEIN (28) qui, en 1956, à partir de 30 foies prélevés lors de nécropsies, pratique 18 P.B.H. dans chaque pièce, 12 dans le lobe droit, 6 dans le lobe gauche ; chaque point de ponction étant défini selon un plan précis. Il disposait ainsi de 507 P.B.H. (compte-tenu de quelques prélèvements inutilisables). Ces 507 P.B.H. étaient lues indépendamment les unes des autres par le même observateur et classées en fonction du type de sclérose (micronodulaire, post-nécrotique, post-hépatique) et du degré de sclérose selon une échelle de 0 à 3. Sur les 30 foies, 13 étaient des foies de cirrhoses nutritionnelles synonymes de micronodulaires ou portales pour BRAUNSTEIN ; toutes les P.B.H. de ce lot révélaient la cirrhose et il y avait une remarquable uniformité dans l'estimation du degré de la sclérose. Ce qui amenait BRAUNSTEIN à conclure : "une P.B.H. qui ne montre pas de cirrhose ou de fibrose élimine la cirrhose avec une certitude raisonnable".

Une autre façon d'aborder le problème est de comparer les données de la laparoscopie et de la ponction biopsie du foie. CARDAT en 1967 (38) étudie 154 cirrhoses ayant eu une laparoscopie et une P.B.H. et trouve une concordance dans 109 cas sur les 154 soit dans 71 % des cas. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par BRUGUERA en 1974 (31) qui étudie 473 malades ayant subi une laparoscopie et une P.B.H. Il trouve une concordance entre les 2 méthodes dans 73 % des cas. Sur les 41 cas dans lesquels une discordance est notée entre les 2 méthodes, la cirrhose a été diagnostiquée histologiquement dans 27 cas et par la laparoscopie

dans 14 cas. Le pourcentage "apparent" de résultats positifs pour la laparoscopie était de 82 % et pour la P.B.H. de 90,7 %. Le pourcentage de faux négatifs "apparents" pour la laparoscopie est de 17,7 % et de 9,3 % pour la P.B.H.

En 1976, BELAICHE (11) étudiant 63 malades obtient des résultats un peu différents puisqu'il constate que l'analyse de ses résultats "permet d'affirmer que la laparoscopie est plus efficace que la biopsie pour faire le diagnostic de cirrhose : la ponction biopsie dirigée méconnaît, en effet, le diagnostic de cirrhose dans 24 % des cas".

Comme BRUGUERA, BELAICHE considère que lorsqu'une des deux méthodes a conclu à la cirrhose, il s'agit bien d'une cirrhose.

Cependant, la confirmation du diagnostic par laparotomie ou autopsie n'a été recueillie que dans 7 cas. Il semble donc difficile de tirer de ces chiffres des arguments contre la fidélité de la P.B.H. car rien ne permet d'affirmer que l'aspect laparoscopique est plus fidèle que la P.B.H., seul l'examen anatomopathologique post-mortem permettant d'affirmer le diagnostic exact.

Quoi qu'il en soit, les auteurs considèrent qu'il est nécessaire d'associer la laparoscopie à la P.B.H. dans le diagnostic des maladies du foie afin d'obtenir une probabilité diagnostique plus grande et réduire le nombre de faux négatifs.

Nous pensons donc que, comme cela a été le cas chez nos malades, l'association laparoscopie plus P.B.H., nous permet d'utiliser une classification anatomique pour nos observations.

b) les critères biologiques étudiés.

Dans le premier groupe de 127 malades, sur tous les sérums a été effectuée une électrophorèse des protéines sériques sur acétate de cellulose. Chez nos malades nous étudierons les variations de dosage de l'albumine et des gammaglobulines exprimées en g/l.

Ces critères seront rapprochés des dosages d'immunoglobulines A (IgA) et de la transferrine mesurés par la méthode d'immunodiffusion radiale de MANGINI (réactifs BEHRING-PARIS). Les résultats sont exprimés en mg %_∞

Nous ferons à ce propos un rappel succinct de l'évolution des techniques de dosage des protéines plasmatiques.

Les modifications des taux des protéines plasmatiques chez l'éthylique sont connues depuis de nombreuses années, GILBERT et CHIRAY dès 1907 signalent l'hypoprotéïnémie accompagnant la cirrhose, ABRAMS et WALLICH mettent en évidence en 1929 l'inversion du rapport serine/globuline. Par la suite, les tests de floculation de MAC LAGAN, HANGER, GROS, KUNKEL, permettent d'étudier de façon plus spécifique le déséquilibre protéique des cirrhotiques, ainsi que la fiche réticulo-endothéliale de SANDOR-VARGUES (26). En 1952, l'électrophorèse sur papier permet de séparer les protéines plasmatiques, cette méthode est améliorée par l'électrophorèse sur gel d'amidon. L'immuno-électrophorèse ensuite permet d'individualiser avec plus de précision les diverses fractions protéiques. L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide (3) technique plus récente, permet une séparation des protéines non seulement en fonction de leur charge électrique, mais aussi de leur encombrement moléculaire. L'immunodiffusion radiale de MANCINI (121) enfin, est d'exécution simple : on dépose dans un puits pratiqué dans une boîte de gélose contenant l'immun sérum monospécifique préparé sur le lapin (sérum anti IgA et anti transferrine), 5 micro litres d'une dilution de sérum à tester. On laisse diffuser jusqu'à ce que le diamètre de l'anneau

de précipitation n'augmente plus. On mesure le diamètre par rapport à une courbe d'étalonnage connue. ARON considère comme valeur normale 430 mg % pour les IgA et 160 mg % pour la transferrine (5).

Ces progrès dans la technique ont permis de décrire des modifications de plus en plus précoces des protéines au cours des lésions hépatiques dues à l'alcool.

Chez tous les malades a été réalisé un dosage de transaminases : aspartate aminotransférase (S.G.O.T.), alanine-amino-transferase (S.G.P.T.) dosés par la méthode de KARMEN en ultraviolet ; les résultats sont exprimés en unités internationales par litre (UI/l).

D'autre part, ont été réalisées chez les malades une clairance fractionnelle de la B.S.P. (5 - 10 - 15 mn) et une mesure directe du Volume Globulaire Moyen (V.G.M.) (COULTER Modèle S).

Un dosage de gamma-glutamyl-transferase (γ gT) par la méthode de SZASK a été pratiqué chez la plupart des malades dans les premiers jours de l'hospitalisation (seuls les dosages réalisés au cours de la première semaine ont été pris en considération). Les valeurs témoins sont celles obtenues dans le même hôpital par A. ROULLET, M.J. ROULLET, B. DINGEON, publiées au colloque international sur la γ gT en 1973 (149).

La méthode de SZASK consiste en :

— une réaction de transpeptidation employant comme substrat la L-gamma-glutamyl-para-nitranilide qui est incolore, et comme accepteur du radical glutamique la glycyl-glycine qui devient la gamma-glutamyl-glycyl-glycine. On mesure l'intensité de la couleur jaune de la P-nitraniline libérée qui correspond à l'activité enzymatique du sérum.

Les valeurs des γ gT seront comparées à celles des phosphatases alcalines (méthode de BESSAY) dont les résultats sont exprimés en unités internationales par litre (UI/l).

33 témoins âgés de 20 à 40 ans ont été constitués par le personnel du Service. Chez tous ont été faits, une électrophorèse des protéines, un dosage des IgA, de la transferrine et une mesure du V.G.M. L'âge des témoins moins élevé que celui des malades crée probablement un léger biais en faveur des IgA puisque leur taux augmente avec l'âge (91). En fait, il s'agit de nuances fournies par des études sur des groupes importants mais d'application pratique restreinte à l'échelle individuelle.

Un dosage de transaminases a été effectué chez un deuxième groupe de 29 témoins pris parmi le personnel médical et paramédical.

Dans le deuxième groupe de malades, les dosages de transaminases, γ gT, phosphatases alcalines et créatine phosphokinase (C.P.K.) ont été réalisés chaque jour pendant une durée minimum de quatre jours. Les C.P.K. ont été dosées par la méthode d'OLIVIER (activée glutathion), les résultats sont exprimés en unités internationales par litre (UI/l). La valeur considérée comme normale est celle donnée par le laboratoire soit 97 UI/l.

B. LES DIFFERENTS CRITERES.

Nous étudierons tout d'abord les résultats d'ensemble des critères retenus : IgA et gammaglobulines, transferrine et albumine, V.G.M., γ gT, transaminases. Dans un deuxième paragraphe, nous reprendrons les résultats en étudiant leur valeur diagnostique sur le plan individuel.

1°) Résultats d'ensemble.

a) les modifications des protéines et des globulines.

— modifications des protéines.

L'électrophorèse en gel d'amidon a permis de montrer qu'au cours des cirrhoses il existait une hypoprotéïnémie due, surtout, à l'hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie. Le bloc $\beta \gamma$ est dû, comme cela a été montré par l'immunoélectrophorèse, à l'augmentation des IgA qui migrent avec les γ globulines.

En 1969, utilisant l'électrophorèse en gel de polyacrylamide LAMY et ARON (4) constatent deux modifications intéressantes : une diminution importante de la transferrine et une augmentation des IgA et des IgG. Ils proposent alors le dosage du rapport IgA/T pour le dépistage de la cirrhose en phase préclinique (90 - 6 - 5) par immunodiffusion radiale.

L'augmentation du taux des IgA; à part le myélome, où le tableau clinique et biologique est très particulier, peut se voir aussi dans le cancer du foie, les collagénoses.

LAMY (90) montre que les IgA qui augmentent avec l'âge varient aussi avec le sexe. La modification avec l'âge est confirmée par DERMER (50). En 1973, ARON, LAMY et WEIL (6) étudient les IgA, la transferrine, le rapport IgA/transferrine sur trois groupes de populations : une population témoin (323 pompiers), une population de 372 alcooliques (en cure de désintoxication), une population de 30 cirrhotiques (malades hospitalisés). L'histogramme des témoins montre que la répartition des valeurs s'établit à 95 % dans l'intervalle de confiance. Il établit que 3,4 % de ses témoins ont un taux anormalement élevé d'IgA. L'histogramme de la répartition des IgA des alcooliques est constitué d'une courbe asymétrique qui s'étend pour les valeurs supérieures à la normale. Chez ces alcooliques, il existe une deuxième population à IgA très augmentée, ARON pense que ceci témoigne d'un état cirrhotique plus élevé bien que latent. Pour ce qui est des IgA des cirrhotiques cliniquement confirmés, les valeurs sont nettement au dessus de la moyenne. Cette étude, prouve, selon ARON, que le taux de l'IgA chez les cirrhotiques est supérieur à celui des alcooliques lui-même nettement plus élevé que le taux d'IgA des témoins. Il remarque, comme le fait DERMER, que, si le taux d'IgA augmente avec la gravité des lésions histologiques, l'âge des malades est lui aussi plus élevé dans le groupe des cirrhotiques. Il indique, cependant qu'une étude particulière a montré que les IgA des cirrhotiques étaient significativement plus élevées que celles des alcooliques à l'intérieur d'une même tranche d'âge.

Pour ce qui est de la transferrine, β 1Aglobuline synthétisée par la cellule hépatique dont le taux peut chuter lors d'une déperdition urinaire importante ou d'oedèmes massifs, les histogrammes montrent une courbe relativement symétrique pour les témoins ; pour les alcooliques, une courbe symétrique glissant vers les valeurs inférieures ; pour les cirrhotiques, 90 % des valeurs sont inférieures à la normale. Après avoir démontré qu'il n'existait aucune relation entre

les IgA et la transferrine, ARON s'intéresse au rapport IgA/T plus significatif que la simple étude séparée des paramètres puisque, lorsque le dénominateur diminue, le numérateur augmente. Le rapport IgA/T des témoins donne une courbe symétrique avec 4 % des valeurs au dessus de l'intervalle de confiance. Chez les alcooliques 30 % des sujets ont un rapport IgA/T élevé, nettement au dessus de la normale ce qui, pour ARON serait en faveur d'une cirrhose latente mais ces sujets n'ont pas eu d'examen laparoscopique ni de P.B.H. afin de confirmer cette hypothèse. Chez les cirrhotiques avec expression clinique (c'est à dire cirrhose décompensée avec preuve histologique de la cirrhose) l'histogramme montre que tous les rapports sont élevés.

ARON trouve des résultats semblables après une nouvelle étude en 1975 (94) et conclut à nouveau à l'intérêt diagnostique du dosage des IgA, de la transferrine et du rapport IgA/T.

Ces études ont été reprises par d'autres auteurs en particulier PRADO et ISLA (49) qui étudient le rapport IgA/T chez 14 malades porteurs d'une cirrhose portale et 14 malades porteurs d'une stéatose, le rapport IgA/T, s'élevant dès le stade de stéatose. SUDIN (166) montre que chez 19 sujets porteurs d'une hépatopathie, le taux d'IgA n'est augmenté que chez les malades présentant une affection hépatique due à l'alcool, ce qui est confirmé par ARON, LAMY et WEIL (6). BERTHET, BEL et GIRARD (12) étudient 145 éthyliques chroniques ayant subi une ponction biopsie hépatique (mais la plupart sans laparoscopie) et montrent l'intérêt du dosage des IgA puisque, dès le stade de fibrose simple, près de la moitié des malades ont déjà une augmentation des IgA.

Certains auteurs ont étudié l'intérêt pronostic du dosage du rapport IgA/T et l'évolution de ce rapport. FRUCHART (62) étudie le rapport IgA/T en le confrontant aux données de la clinique, de la laparoscopie et de l'histologie. D'après lui, l'élévation du rapport IgA/T constitue le signe le plus précoce de l'évolution d'une hépatite stéatogène vers la fibrose. Un rapport situé entre 1,8 et 3 témoignerait d'une hépatite fibrostéatosique, d'une cirrhose au dessus de 3, la décompensation d'une cirrhose alcoolique s'accompagnerait d'une élévation significative du rapport entre 6 et 8, au cours d'une première décompensation, ce qui serait en faveur d'une longue survie, alors qu'entre 8 et 12, il indiquerait une évolution péjorative.

LAMY, quant à lui, montre qu'un sevrage d'un an s'accompagne d'une diminution statistiquement significative du taux des IgA (85 sujets étudiés). Inversement chez l'intempérant, le taux des IgA augmente significativement (45 sujets étudiés). Il conclut que l'augmentation ou la régression du taux des IgA pourrait être corrélée à l'infiltration inflammatoire du mésenchyme.

— Signification physiopathologique des perturbations protéiques chez l'éthylique,

○ Modifications de l'albumine et de la transferrine.

La signification de la diminution du taux de l'albumine et de celui de la transferrine chez l'alcoolique est bien connue, elle a classiquement valeur de test d'insuffisance hépatocellulaire puisque ces protéines sont synthétisées par le foie.

Cependant chez l'éthylique non cirrhotique, il semble qu'un facteur nutritionnel entre en jeu puisque ces protéines sont diminuées de façon importante dès le stade foie normal alors que l'atteinte hépatique est encore minime. L'abaissement des valeurs de la transferrine et de l'albumine n'est pas non plus parallèle aux lésions anatomiques. La sensibilité de la transferrine

au régime alimentaire en l'absence même de lésions hépatiques a été démontrée (132 - 143).

D'autre part, l'action directe de l'alcool sur la synthèse hépatique de l'albumine a été montrée par ROTHSCHIL (75) qui, utilisant le C 14 carbonate chez le lapin a montré que l'éthanol diminuait de 33 % la synthèse de l'albumine par l'hépatocyte et abaissait le rapport : acide ribonucléique/acide désoxyribonucléique.

Les variations du taux de la transferrine et de l'albumine semblent donc, chez l'éthylisme dépendre de plusieurs facteurs : action directe de l'alcool sur la synthèse, dénutrition, insuffisance hépatique ; celle-ci jouant un rôle secondaire au cours des premiers stades de l'atteinte hépatique.

○ augmentation des immunoglobulines (5)

La raison de l'augmentation des immunoglobulines est plus mal connue. On pense généralement qu'il s'agit d'une réponse inflammatoire du système réticulo endothélial hépatique à l'agression des cellules parenchymateuses. Le lieu de synthèse et le stimulus de la réaction sont mal connus. Il semble que les cellules de KUPFER joueraient un rôle important. Les lésions de ces cellules permettant une mise en circulation accrue d'antigènes et une sécrétion accrue d'anticorps. La raison de l'augmentation préférentielle des IgA au cours de l'alcoolisme est-elle aussi mal connue. En effet, dans l'hépatite virale on ne constate pas d'augmentation des IgA, ni dans la cirrhose métabolique ou l'augmentation intéresse surtout les IgG, dans la cirrhose biliaire, l'augmentation prédomine sur les IgM.

En somme, dans l'état actuel de nos connaissances on ne peut que constater que l'agression de l'alcool entraîne une stimulation de la réponse immunologique de type IgA.

○ rapport IgA/T

Nous venons de voir que de nombreuses inconnues subsistent quant au support physiologique de ce rapport. LAMY et ARON (91) ont montré qu'une diminution du rapport IgA/T se produit chez l'éthylisme cliniquement non cirrhotique après le sevrage. Cette diminution se produit surtout en raison de la diminution du taux des IgA qui pourrait ainsi être corrélée à l'infiltration inflammatoire du parenchyme.

Le taux de transferrine étant lui même sous la dépendance de facteurs nutritionnels, de l'insuffisance hépatique, il est difficile d'attribuer au rapport IgA/T une signification précise. Ce rapport étant à la fois un témoin de l'éthylisme puisqu'il peut varier avec le sevrage mais aussi un témoin de l'atteinte hépatique, ayant même, pour certain, une valeur pronostique.

— Les résultats.

○ Les IgA

Tableau III : Taux moyens des IgA dans les différents groupes histologiques.

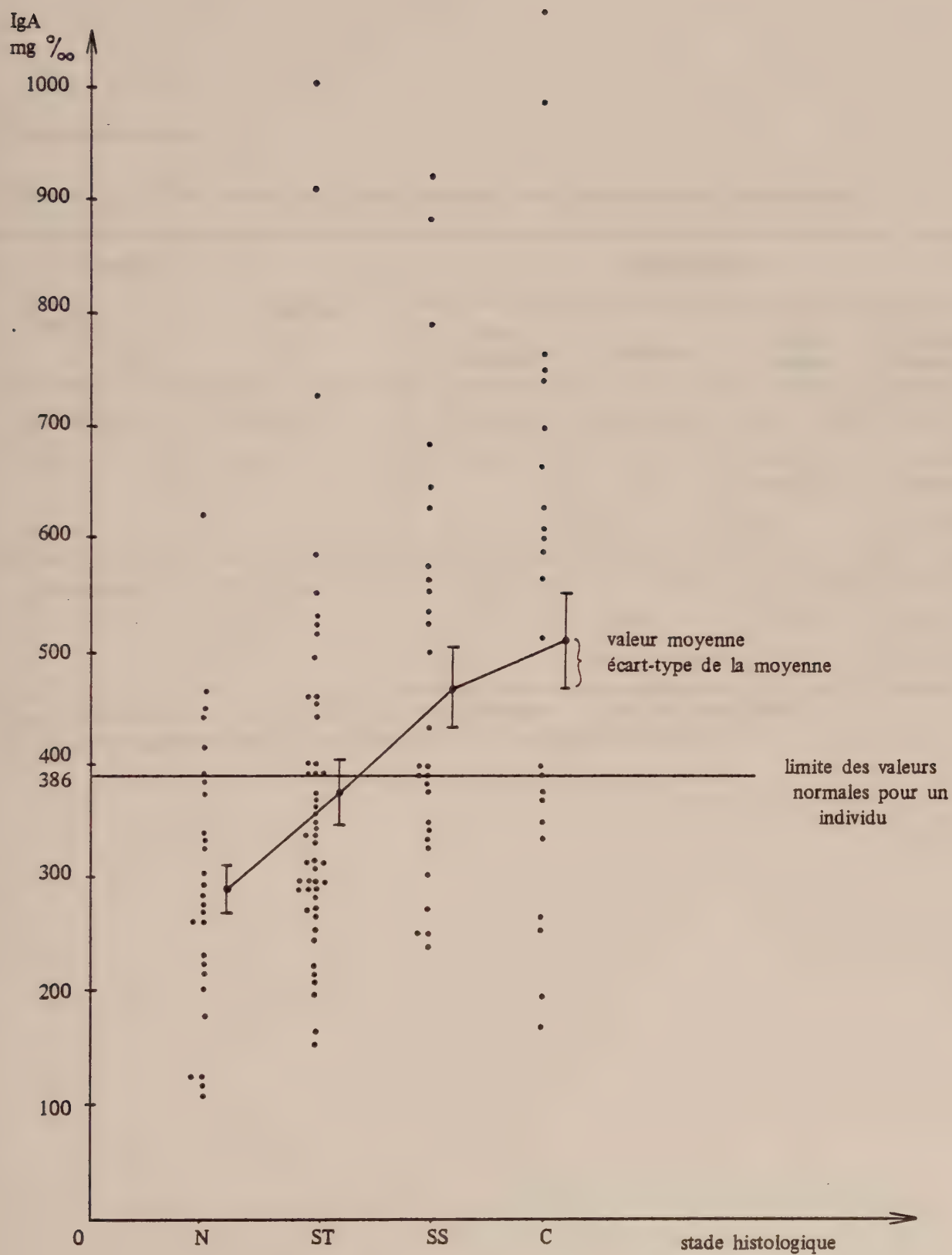
Groupes Test	Témoins	ETHYLIQUES			
		“foie normal”	stéatose	stéato-sclérose	cirrhose non décompensée
IgA mg % _∞ ± σ m	216 ± 14,8 n = 33	283 ± 20,5 n = 26 p < 10 ^{−2}	377 ± 23,7 n = 50 p < 10 ^{−6}	471 ± 35 n = 28 p < 10 ^{−9}	513 ± 44,3 n = 23 p < 10 ^{−9}

n = nombre de cas

σ m = écart-type de la moyenne

p = degré de signification de la différence avec la moyenne des témoins.

TABLEAU IV : Valeur des IgA dans les différents groupes histologiques.



○ gammaglobulines

Tableau V : Taux moyen des γ globulines dans les différents groupes histologiques.

Groupes Tests	Témoins	ETHYLIQUES			
		"foie normal"	stéatose	stéato-sclérose	cirrhose non décompensée
globulines g % ± σ m	13,2 ± 0,34 n = 31	12,4 ± 0,42 n = 26 n s	13,8 ± 0,48 n = 49 n s	14,9 ± 0,83 n = 27 + 1 bloc βγ n s	16,8 ± 0,97 n = 21 + 2 blocs βγ p < 10 ⁻⁴
globulines %	17,4 ± 0,41 n = 31	18,5 ± 0,55 n = 26 n s	19,3 ± 0,59 n = 49 p < 2 x 10 ⁻²	20,6 ± 0,92 n = 27 p < 10 ⁻³	24,3 ± 1,20 n = 21 p < 10 ⁻⁹

n = nombre de cas σ m = écart type de la moyenne n s = non significatif
p = degré de signification de la différence avec la moyenne des témoins.

TABEAU VI : Répartition des valeurs des gammaglobulines en g/l dans les différents groupes histologiques.

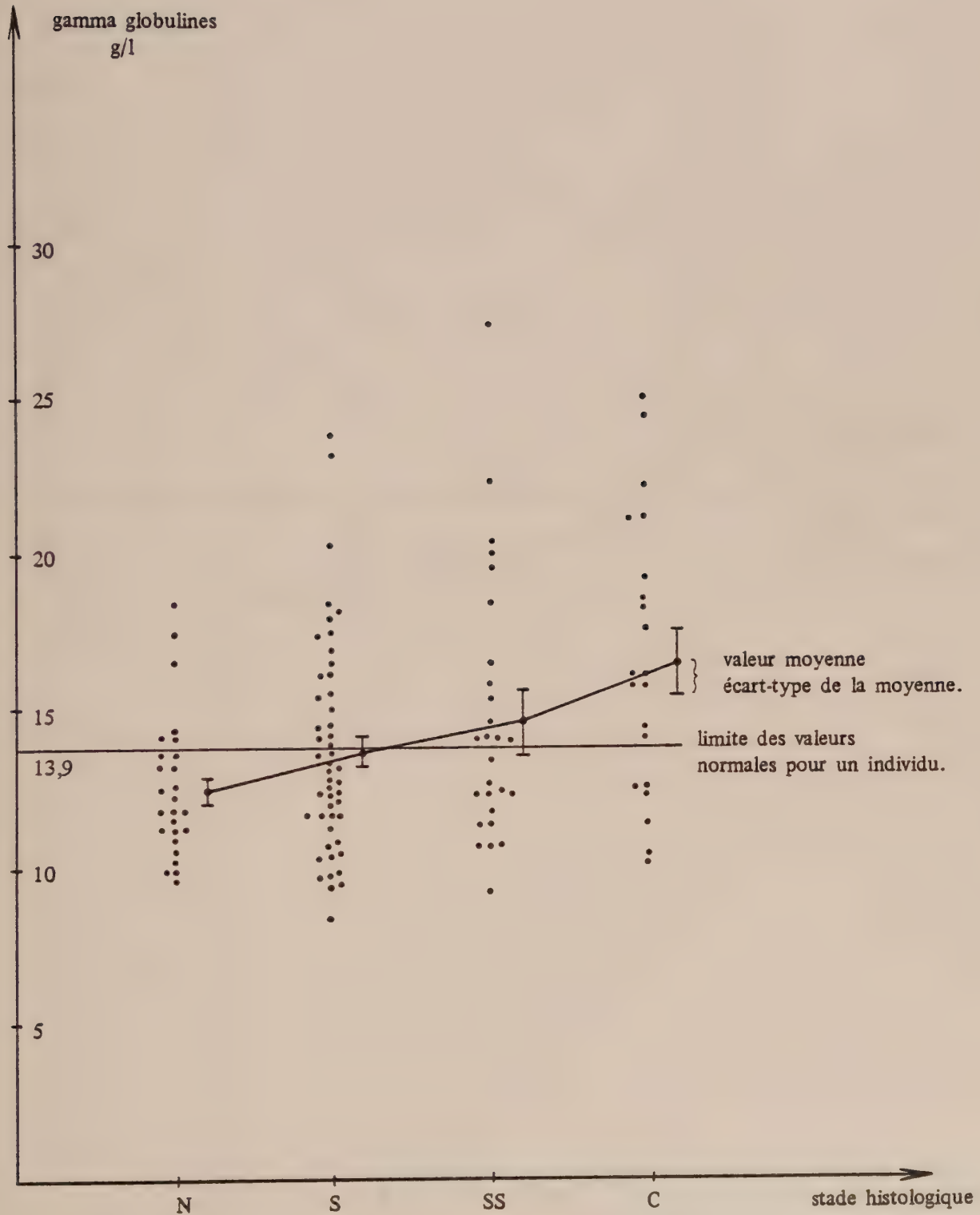
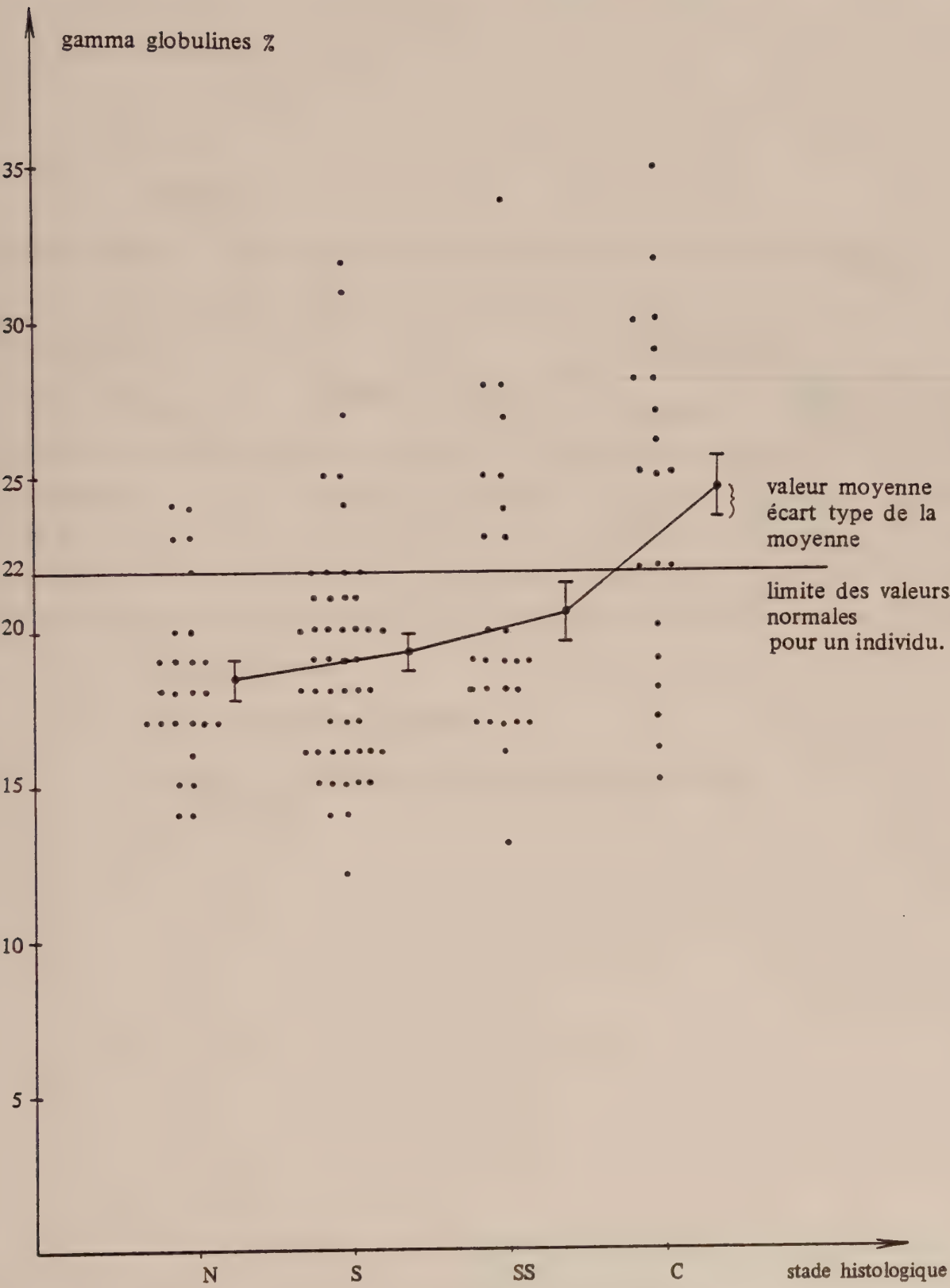


TABLEAU VII : Répartition des valeurs des gammaglobulines en % dans les différents groupes histologiques.



— albumine

Tableau n° VIII : Taux moyens de l'albumine dans les différents groupes histologiques.

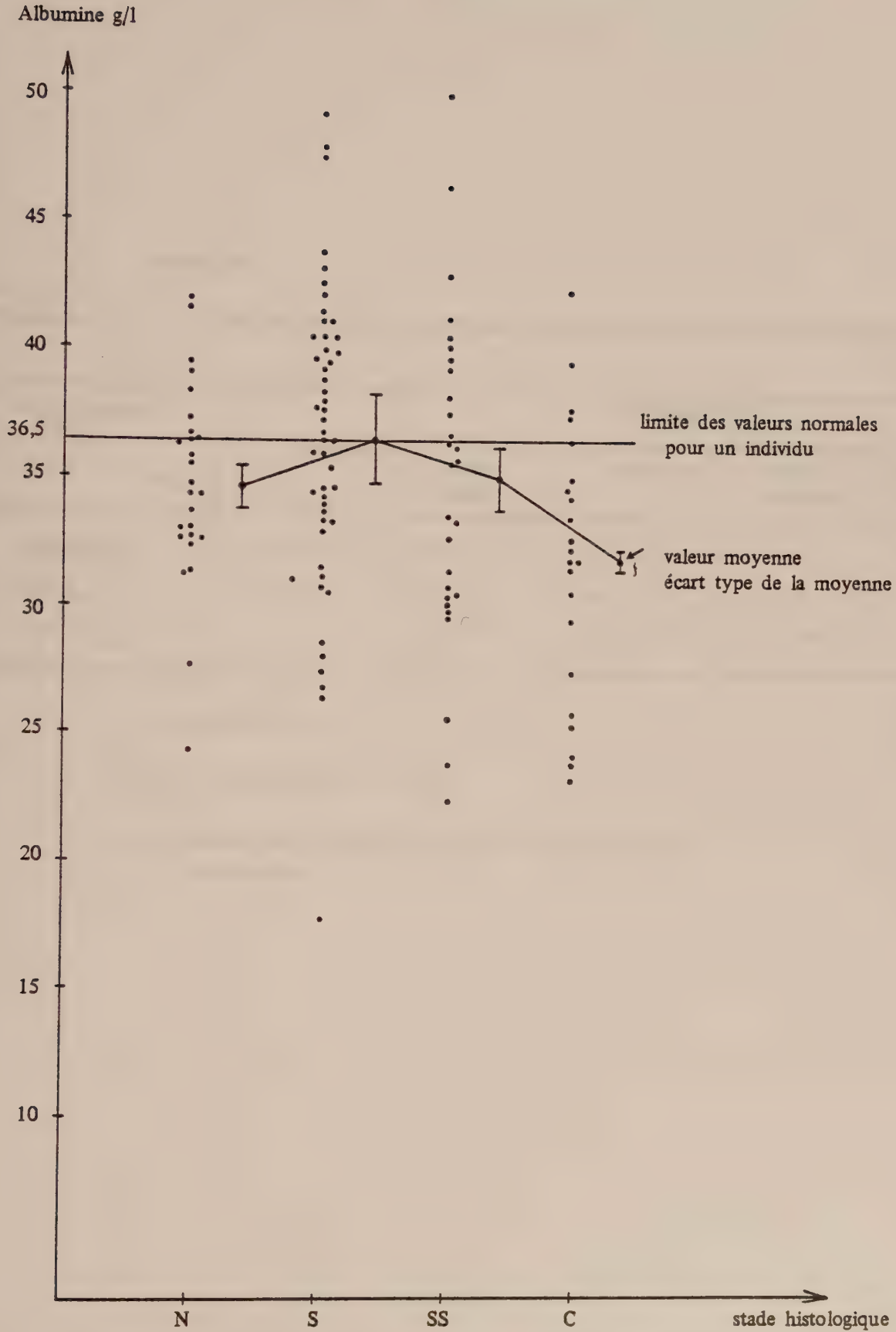
Groupes Tests	Témoins	ETHYLIQUES			
		"foie normal"	stéatose	stéato- sclérose	cirrhose non décompensée
Albumine en g/l ± σ m	43 ± 0,6 n = 31	34,8 ± 0,7 n = 26 p < 10 ⁻⁹	36,6 ± 0,8 n = 50 p < 10 ⁻⁷	35 ± 1,2 n = 28 p < 10 ⁻⁹	31,9 ± 0,2 n = 23 p < 10 ⁻⁹

n = nombre de cas

σ m = écart type de la moyenne

p = degré de la signification de la différence avec la moyenne des témoins.

TABLEAU IX : Répartition des valeurs de l'albumine dans les différents groupes histologiques.



– transferrine

Tableau n° X : Taux moyens de la transferrine dans les différents groupes histologiques.

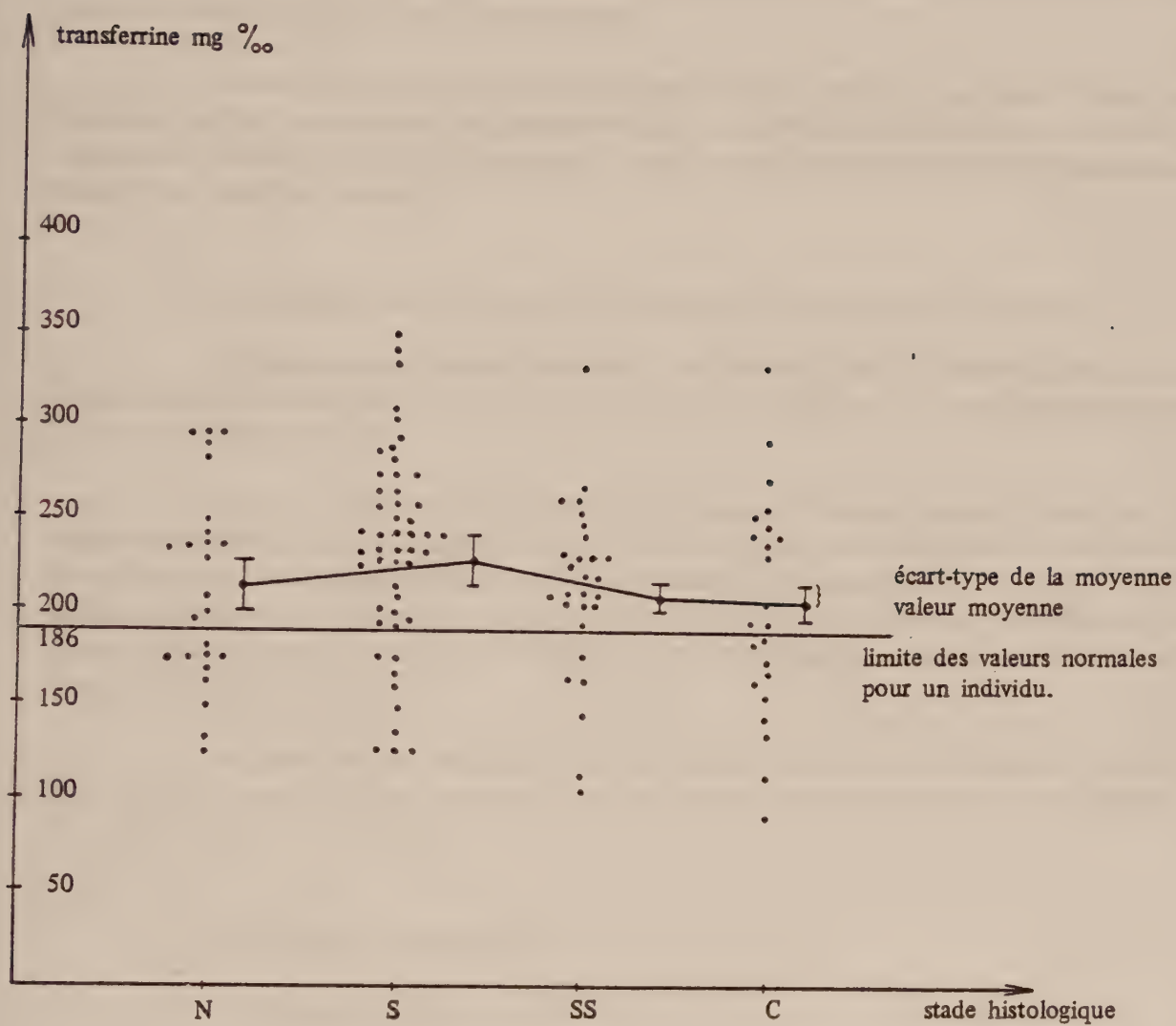
Groupes Tests	Témoins	ETHYLIQUES			
		“foie normal”	stéatose	stéato-sclérose	cirrhose non décompensée
transferrine mg ‰ ± σ m	276 ± 8,1 n = 33	218 ± 10,5 n = 26 p < 10 ^{−5}	228 ± 7,9 n = 50 p < 10 ^{−4}	211 ± 9,1 n = 28 p < 10 ^{−6}	206 ± 12,5 n = 23 p < 10 ^{−6}

n = nombre de cas

σ m = écart-type de la moyenne

p = degré de signification de la différence avec la moyenne des témoins.

TABLEAU XI : Répartition des valeurs de la transferrine dans les différents groupes histologiques.



— commentaire de nos résultats sur les dosages d'IgA et gammaglobulines.

Le tableau III montre que l'élévation des IgA est parallèle à la gravité des lésions anatomiques. Dès le stade "foie normal" la moyenne est plus haute que celle des témoins de façon significative. L'augmentation est régulière et sauf aux stades "stéatosclérose" - "cirrhose compensée", les moyennes diffèrent significativement d'un groupe à l'autre. Il faut noter le caractère précoce de l'élévation des IgA puisque celle-ci se fait dès le stade de "foie normal" ; pour certains auteurs, en particulier DE PRADO et ISLA (49), RIOU, BERTRAND, BRETTE (145), elle se fait au stade de stéatose, donc avant l'apparition histologique des lésions fibreuses.

En accord avec FRUCHART (62) on remarque que l'élévation est d'autant plus importante que les lésions hépatiques sont plus graves.

La comparaison des IgA et des gammaglobulines permet de confirmer l'intérêt supérieur du dosage des IgA puisque celui des gammaglobulines ne diffère significativement par rapport aux témoins qu'au stade de cirrhose compensée (lorsque les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport aux protéines totales).

— commentaires sur les résultats concernant la transferrine et l'albumine.

La transferrine s'abaisse dès le stade "foie normal" mais ses variations sont ensuite minimales même jusqu'au stade de cirrhose compensée (218 mg ‰ à 206 mg ‰) ce qui a déjà été constaté par ARON et FRUCHART (62).

Ceci est comparable aux résultats des dosages d'albumine. Celle-ci s'abaisse en effet, de façon notable, dès le stade "foie normal", les variations étant ensuite peu importantes jusqu'au stade de cirrhose compensée. Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par NAKACHE (127) qui classe ses malades en 4 groupes de gravité croissante d'insuffisance hépatique : normale, légère, moyenne, grave et obtient comme valeur de l'albuminémie dans chaque groupe, respectivement 41,06 g/l, 34,87 g/l, 32,5 g/l, 32,65 g/l.

On peut donc penser que les facteurs modifiant les taux de transferrine et d'albumine sont voisins. Il existe d'ailleurs une corrélation statistique significative entre ces deux critères ($p < 0,01$; ddl = 121).

b) le volume globulaire moyen (V.G.M.)

— données de la littérature :

Les modifications du V.G.M. dans l'hépatite alcoolique chronique ont récemment été étudiées par BUFFET et coll. (32), MORIN et PORTE (124). Il est en effet apparu depuis l'utilisation courante de compteurs automatiques qui donnent pour chaque malade une mesure du V.G.M. que son augmentation était fréquente au cours de l'alcoolisme chronique et, en dehors de toute cirrhose, ce qui avait déjà été signalé en 1938 par BIANCO (21) puis confirmé en particulier par BOIVIN (24) BEL (10) et WU (184). BUFFET fait remarquer que, dans les travaux antérieurs aux siens, tantôt l'état hépatique des alcooliques n'est pas connu avec précision, tantôt il s'agit de cirrhotiques. BUFFET étudie cinq groupes de malades ayant tous eu une ponction biopsie hépatique sous laparoscopie ou à l'aveugle.

Le premier groupe est constitué de 55 malades atteints d'hépatite alcoolique non cirrhotiques. Le deuxième groupe de 10 alcooliques chroniques à "foie normal", le troisième groupe de 13 alcooliques aigus dont l'histologie hépatique n'est pas connue, le quatrième groupe de 23 malades ayant une hépatite chronique non alcoolique, le cinquième groupe de 50 malades porteurs d'une cirrhose confirmée. Il constate que chez 82 % des 55 malades atteints d'hépatite alcoolique chronique non cirrhotique, le V.G.M. est augmenté. Il conclut que l'élévation du V.G.M. s'observe aussi bien chez les malades atteints de cirrhose alcoolique et chez l'alcoolique chronique à "foie normal" pouvant donc servir au dépistage de l'intoxication. La moyenne des V.G.M. des alcooliques chroniques est significativement supérieure à celle des alcooliques aigus et à celle des malades atteints d'hépatite chronique non alcoolique : la macrocytose paraissant donc bien liée à l'intoxication alcoolique et non pas aux lésions hépatiques. D'autre part, il montre qu'au cours de l'hospitalisation, on observe une diminution du V.G.M. devenant significative à partir du 15ème jour alors que le V.G.M. reste augmenté lorsque l'intoxication est poursuivie.

L'augmentation du V.G.M. chez l'éthylique doit être différenciée des autres causes d'anémie macrocytaire chez des malades non alcooliques.

— signification physiopathologique de l'élévation du V.G.M. chez l'éthylique :

L'augmentation du V.G.M. dès le stade "foie normal" dans une proportion qui n'augmente pas au cours des stades suivant, sa régression avec le sevrage en fait un "test d'éthylisme" de choix (124 - 32 - 179). La macrocytose est, en effet, bien liée à l'alcoolisme et non aux lésions hépatiques ; la moyenne du V.G.M. chez les malades atteints d'hépatite chronique non alcoolique est très significativement différente de celles de sujets atteints d'hépatite chronique alcoolique. BINGHAM (22) n'a pas observé de corrélation entre les valeurs du V.G.M. et les données de l'exploration hépatique. Le taux du V.G.M. chez l'alcoolique aigu est inférieur à celui de l'alcoolique chronique. La signification de l'augmentation du V.G.M. est encore discutée. De nombreux travaux (10 - 45 - 79) tendent à montrer qu'il n'existe pas de corrélation entre la diminution des folates sériques et l'importance de la macrocytose. Ces travaux ont été confirmés par BUFFET (32). PORTE et MORIN (124) ont traité sans succès des éthyliques par le groupe vitaminique B et/ou l'acide folique. La carence vitaminique ou nutritionnelle à l'origine de l'augmentation du V.G.M. est donc actuellement discutée.

Pour MORIN et PORTE, l'alcool serait directement responsable de l'augmentation du V.G.M. en induisant une baisse de l'ATP érythrocytaire entraînant un passage exagéré de sodium intraglobulaire aboutissant à la macrocytose.

— résultats.

Tableau n° XII : Taux moyens du V.G.M. dans les différents groupes histologiques.

Groupes Tests	Témoins	ETHYLIQUES			
		“foie normal”	stéatose	stéato-sclérose	cirrhose non décompensée
V.G.M. μ^3 $\pm \sigma m$	89,8 $\pm$ 0,59 n = 31	101,3 $\pm$ 1,70 n = 23 p < 10 ⁻⁹	101,0 $\pm$ 1,19 n = 42 p < 10 ⁻⁹	103,3 $\pm$ 1,10 n = 25 p < 10 ⁻⁹	107,0 $\pm$ 1,49 n = 21 p < 10 ⁻⁹

n = nombre de cas

σm = écart-type de la moyenne

p = degré de la signification de la différence avec la moyenne des témoins.

— commentaires.

Le tableau n° XII montre que dès le stade de “foie normal”, comme cela a été constaté par BUFFET, la moyenne est augmentée de façon significative mais cette moyenne est peu différente entre les différents groupes variant de 101 μ^3 pour le “foie normal” à 107 μ^3 pour la cirrhose non décompensée, ce qui confirme bien sa valeur de témoin de l'éthylisme sans préjuger des lésions histologiques.

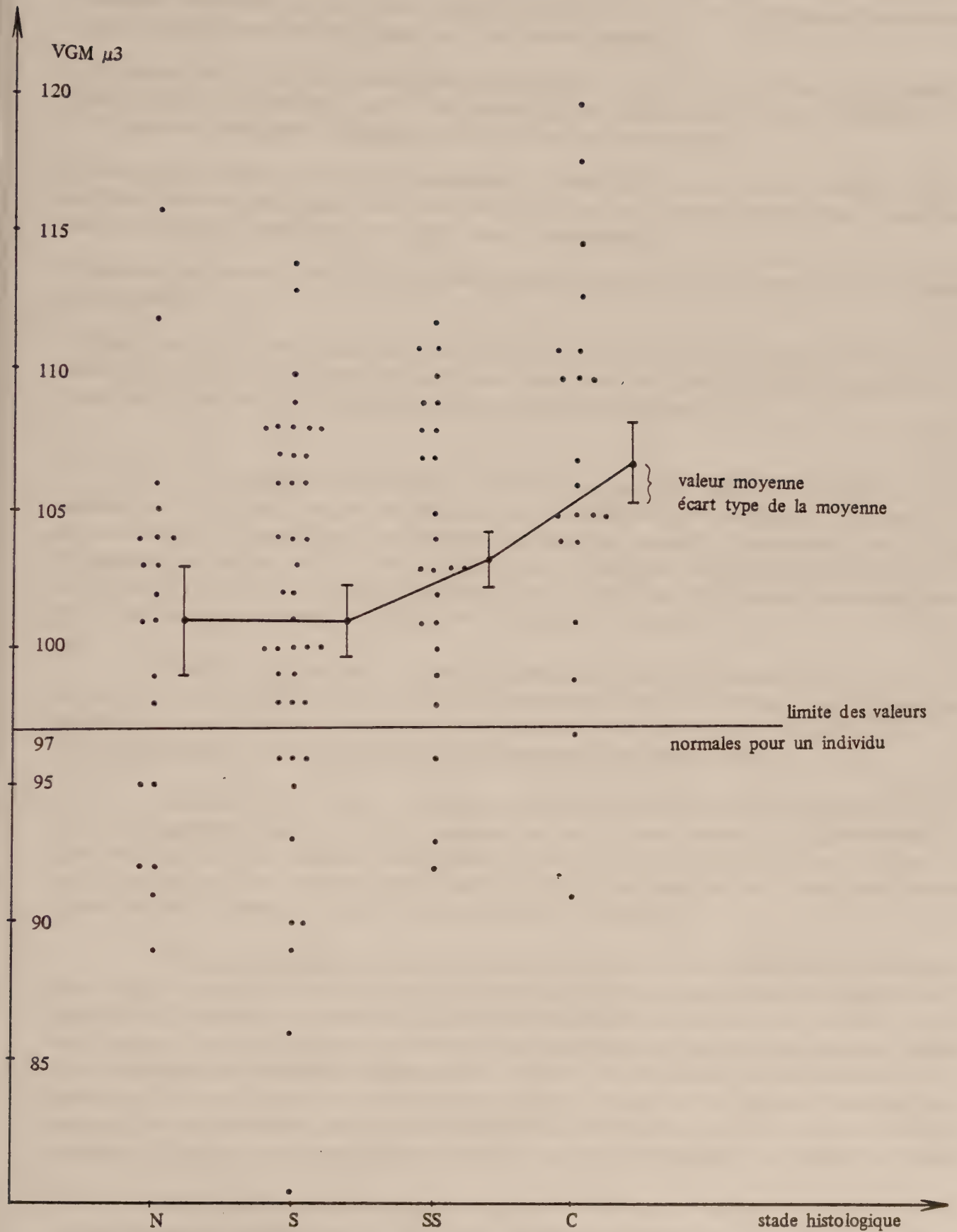
c) les gamma glutamyl transpeptidases.

— données de la littérature.

La gamma glutamyl transpeptidase (γ GT) a été découverte en 1913 dans le rein par DAKIN et DUDLEY, elle a depuis que son dosage a été mis au point par ORLOWSKI (133) d'une part, et SZASZ (168) d'autre part, été étudiée dans de nombreuses affections.

De nombreux travaux consacrés à la γ -GT ont montré que cette enzyme normalement présente dans divers organes (rein, foie, pancréas, rate, cerveau, vésicules séminales) a une activité sérique augmentée au cours des affections pancréatiques et hépatobiliaires, certains auteurs en faisant une enzyme de cytolysse, d'autres au contraire, une enzyme de cholostase. L'apport de la γ -GT en pathologie pancréatique et hépatobiliaire a été démontré en FRANCE en particulier par TOUBOUL et HECHT (176) qui étudient l'activité de l'enzyme chez des malades présentant des pancréatopathies (11 cas) hépatites virales (31 cas) hépatite chronique

TABLEAU XIII : Répartition des valeurs du VGM dans les différents groupes histologiques.



active (4 cas) cirrhoses (65 cas) cirrhoses biliaires primitives (45 cas) cholostases intrahépatiques (26 cas), cholostases extra-hépatiques (29 cas), cancers du foie (52 cas), cancers divers sans métastases hépatiques (38 cas) ; ils comparent le taux de γ -GT à celui des phosphatases alcalines et des 5' nucléotidases, et aboutissent aux conclusions suivantes :

- 1) en dehors des affections pancréatiques, une élévation de la γ -GT est très fortement significative d'une affection hépatobiliaire mais elle ne permet pas un diagnostic différentiel. Toutefois, la γ -GT semble se comporter davantage comme une enzyme de cholostase.
- 2) comparée aux autres enzymes de cholostase (5' nucléotides et phosphatases alcalines) elle subit les variations plus importantes, non seulement dans les affections hépatobiliaires considérées dans leur ensemble, mais aussi et surtout dans les cholostases.
- 3) pas plus que ces enzymes, elle ne permet la différenciation entre cholostase intra et cholostase extra hépatique.
- 4) élevée dans les cancers hépatiques, l'activité sérique de la γ -GT paraît fournir de bonnes indications surtout dans le dépistage des métastases hépatiques tout particulièrement lorsqu'elle est comparée à celles de la 5' nucléotidase et des phosphatases alcalines.

Ces résultats sont semblables à ceux obtenus par COLDBERG et MARTIN (67) qui insistent sur le fait que l'enzyme est présente dans le reticulum endoplasmique de l'hépatocyte, son activité est augmentée dans les situations entraînant une induction enzymatique des microsomes. Ils signalent par ailleurs que des taux élevés peuvent se voir dans les diabètes, infarctus du myocarde, la défaillance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, les accidents vasculaires cérébraux, les tumeurs cérébrales et la bronchite obstructive chronique.

BOONE (25) étudie γ -GT et 5' nucléotidase chez 600 malades chez qui l'on suspecte une maladie hépatobiliaire confirme la grande sensibilité de l'enzyme dans les maladies du foie, des voies biliaires, du pancréas. Cette sensibilité serait plus grande que celle de la 5' nucléotidase sauf dans le cas d'hépatite granulomateuse, pancréatite aiguë.

BURROW (34) dose la γ -GT chez 1040 malades hospitalisés non sélectionnés. La γ -GT est augmentée chez 139 (13,4 %) malades. Sur les 139 taux élevés 32,4 % appartenaient à des malades ayant une maladie hépatobiliaire. Il conclut donc que l'élévation des γ -GT est un bon indicateur d'une maladie hépatobiliaire mais que l'interprétation de ce taux élevé nécessite la connaissance du tableau clinique et des autres tests biologiques.

ROSALKI et RAU (147), les premiers ont montré la forte incidence de l'alcoolisme chez les sujets ayant une élévation des γ -GT. ROSALKI (148) en accord avec GOLDBERG et MARTIN (67) attribue son élévation à un phénomène d'induction enzymatique. En effet, son taux augmente dans les situations conduisant à une induction des enzymes microsomaux associée à une hyperplasie du réticulum endoplasmique au cours d'un traitement par phénobarbital en particulier. Or, nous l'avons vu dans le premier chapitre, l'alcool est un facteur d'induction enzymatique. Ceci est corroboré par la grande sensibilité de cet enzyme dans les cholostases médicamenteuses. L'enzyme serait ensuite libérée dans le sang sous l'influence de la toxicité de l'alcool.

ROLLASON (146) détermine le taux de la γ -GT chez 5 groupes de sujets de plus en plus buveurs et constate que 61 % des taux augmentés appartiennent à des sujets buveurs modérés ou gros buveurs.

LAMY (95) montre que les dosages pratiqués chez des anciens alcooliques abstinents depuis au moins un an donnent des valeurs nettement plus basses que celles de presque toutes les tranches d'âge des sujets apparemment sains ; il en conclut que l'activité γ -GT d'une population globalement saine est normalement élevée en raison de la présence d'alcool dans le régime alimentaire. Il montre, d'autre part, que la γ -GT est plus faible chez la femme que chez l'homme bien que les différences ne soient significatives qu'entre 25 et 40 ans dans des échantillons étudiés.

Les auteurs se sont ensuite intéressés à l'évolution des γ -GT à l'arrêt de l'intoxication alcoolique.

En 1973, ROSALKI (148) montre que la γ -GT revient à la normale ce qui est confirmé par BERTRAND et ARNEFAUX (17) qui remarquent que chez le cirrhotique à γ -GT élevée, le taux d'enzyme diminue rapidement après l'hospitalisation, c'est à dire avec le sevrage alcoolique. LAMY (92) démontre en 1974 que dès l'arrêt de l'intoxication, le taux des γ -GT circulantes diminue et revient à la normale selon une loi exponentielle en fonction du temps. Pour LAMY, alors que la constatation d'un taux élevé de γ -GT chez un individu ne signifie pas qu'il soit éthylique, sa diminution dès le début du sevrage prend une valeur de quasi certitude. En 1975, le même auteur (93) montre que ces résultats valables chez l'éthylique non cirrhotique peuvent être étendus aux malades atteints de cirrhose décompensée. Les mesures répétées de cette enzyme permettant au médecin de contrôler la bonne observation de ses conseils de sobriété.

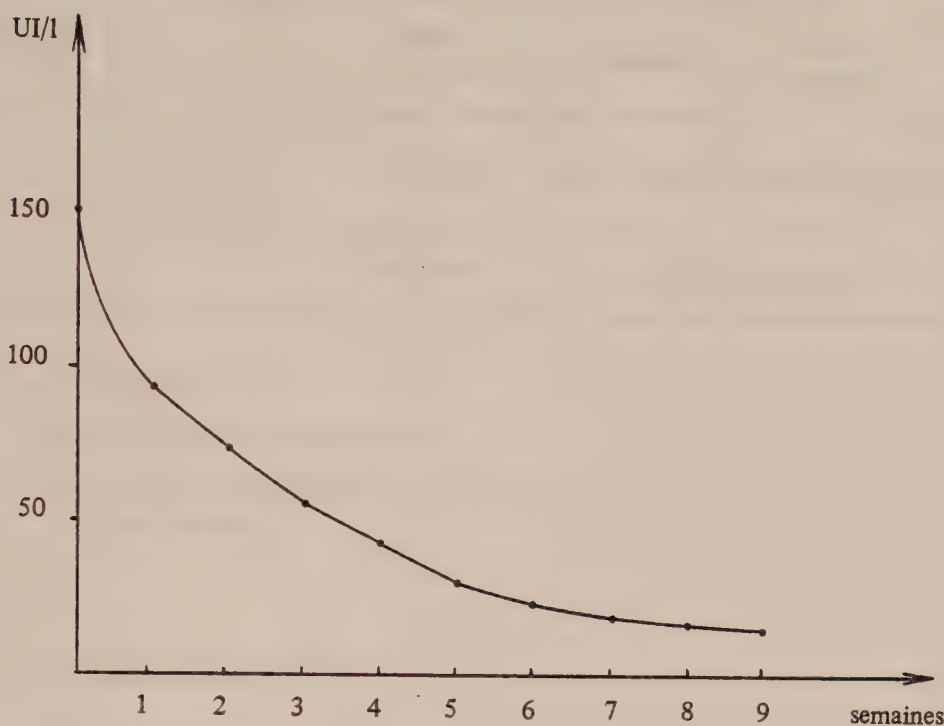
Le test de décroissance de la γ -GT a été employé pour contrôler le succès des cures de désintoxication anti alcoolique. On remarque alors que, dans le groupe abstinents, la moyenne initialement à 148 chute à 21 au bout de 1 an alors que dans le groupe "rechute", on ne constate pas de différences significatives.

LAMY, BANGLIN, WEIL et ARON (95) étudiant 20 pensionnaires d'un centre de cure de désintoxication constatent que dans 17 cas, l'activité décroît dès la première semaine selon une loi exponentielle d'équation

$$C_t = C_\infty + (C_0 - C_\infty) e^{-kt}$$
 où C_0 , C_t et C_∞ sont les activités gamma GT aux temps 0, t et ∞ jusqu'à un niveau de base situé dans la zone des valeurs de SZASZ.

Figure n° 6.

Exemple de cinétique de la diminution de l'activité gamma GT chez un alcoolique en cure de désintoxication d'après LAMY (95).



Dans un autre cas, le taux était resté stable avant que le malade n'entre en décompensation, dans les deux derniers cas, les taux ont présenté une augmentation transitoire avant de décroître selon le mode exponentiel.

MOTTE (125) dans sa thèse inspirée par WEIL constate dans une population de 66 hommes et 42 femmes hospitalisés dans un service de médecine en janvier 1975, un taux élevé de γ -GT chez 47 % des hommes et 36 % des femmes. Dans le groupe de 39 hommes et 26 femmes où deux dosages ont pu être effectués 54 % des hommes et 62 % des femmes voient leur taux de γ -GT baisser d'au moins 10 %.

On remarque à ce sujet la difficulté de la mise en application dans une population hospitalière du test de décroissance de la γ -GT puisque sur 108 malades ayant eu un dosage seuls 65 ont pu avoir un deuxième dosage au bout d'une semaine de sevrage.

L'ensemble de ces travaux permet cependant de dire avec LAMY (95) que "la mesure de la γ -GT sérique est un bon test biologique de détection des consommateurs excessifs d'alcool". Cependant, il faut noter que "la constatation d'un taux élevé de γ -GT chez un individu ne signifie pas qu'il soit éthylique, sa diminution dès le début du sevrage prenant une valeur de quasi certitude, les causes d'erreur étant peu nombreuses et décelables chimiquement ou biologiquement (métastases, cholostases, induction par les barbituriques...)"

— résultats.

Tableau n° XIV Taux moyens de la γ -GT dans les différents groupes histologiques.

Groupe Tests	Témoins	ETHYLIQUES			
		“foie normal”	stéatose	stéato-sclérose	cirrhose non décompensée
γ -GT UI/l $\pm \sigma m$	$31,5 \pm 9,2$ n = 122	$99,4 \pm 20,6$ n = 19 $p < 10^{-2}$	$227,1 \pm 63,9$ n = 34 $p < 10^{-9}$	$468,1 \pm 184,4$ n = 17 $p < 10^{-9}$	$407 \pm 58,5$ n = 20 $p < 10^{-9}$

n = nombre de cas

σm = écart type de la moyenne

p = degré de la signification de la différence avec la moyenne des témoins.

— commentaires.

Le tableau précédent montre la grande dispersion des valeurs à l'intérieur d'un même groupe histologique. Il faut noter cependant que le taux moyen, dès le stade “foie normal” est significativement augmenté ($p < 10^{-2}$) par rapport à la moyenne des témoins. Les γ -GT étant augmentées, comme nous l'avons vu précédemment, dans de nombreuses conditions d'atteinte hépatique, nous avons étudié s'il existait une corrélation statistique d'une part entre γ -GT et phosphatases alcalines, d'autre part entre γ -GT et transaminases.

Les résultats sont significatifs dans les deux cas puisque $p < 0,01$. (ddl = 74 et 68). Ceci montre que chez l'alcoolique on peut considérer que la γ -GT évolue soit à la fois comme une enzyme de cholostase et une enzyme de cytolysse, soit plus simplement que les trois facteurs γ -GT, transaminases, phosphatases alcalines, varient dans le même sens au cours des différents stades de gravité d'atteinte hépatique chez l'éthylique.

Dans le deuxième groupe de malades dont les paramètres biologiques ont été suivis chaque jour pendant au moins 4 jours, nous avons vérifié comme y insiste LAMY, ARON et WEIL (92 - 93) la diminution du taux de γ -GT au cours du sevrage.

Tableau n° XV : Evolution des γ -GT après le sevrage.

Groupe histologique	Malade N°	Taux 1e J.	γ -GT 4e J.	Malade	1er jour	4e jour
Foie normal	1	25	25	5	34	78
	2	197	170	6	208	114
	3	77	141	7	151	15
	4	84	85			
Stéatose	8	98	93	14	177	23
	9	47	21	15	55	32
	10	117	11	16	47	61
	11	451	280	17	49	47
	12	143	73	18	47	44
	13	126	104			
Stéato-sclérose	19	567	342	22	141	45
	20	372	240	23	115	91
	21	85	51	24	257	265
Cirrhose	25	562	525	31	620	420
	26	900	282	32	84	56
	27	1000	846	33	78	63
	28	338	380	34	180	93
	29	284	258	35	130	125
	30	364	215			

Nous avons pris comme valeur limite de la normale 98,5 UI/l ce qui correspond à la valeur moyenne du groupe témoin plus deux fois la déviation standard pour un individu. Ce tableau montre que sur les 35 malades dont les γ -GT ont été suivies sur au moins 4 jours, 13 malades ont un chiffre normal à l'entrée soit 37 %. Sur les 22 malades ayant un chiffre supérieur à 98,5 UI/l à l'entrée, 20 ont un chiffre de γ -GT inférieur, 4 jours plus tard soit 91 %.

Ceci confirme donc l'intérêt d'un deuxième dosage de γ -GT chez les éthyliques, quelques jours après le sevrage. La décroissance du taux de γ -GT chez les éthyliques, quelques jours après le sevrage. La décroissance du taux de γ -GT vient alors confirmer l'éthylisme et permet de contrôler la désimprégnation.

d) les transaminases.

— données de la littérature (8).

La transamination est un processus général du métabolisme des acides aminés permettant le transfert réversible du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide alpha cétonique aboutissant à la synthèse d'un nouvel acide aminé et d'un nouvel acide cétonique. Ces réactions sont catalysées par des enzymes dont les mieux connues sont la transaminase glutamo-oxaloacétique (S.G.O.T.) et la transaminase glutamo-pyruvique (S.G.P.T.). L'activité transaminasique varie quantitativement suivant le tissu et le type de transaminase considérée. La S.G.O.T. est largement répartie dans le cœur, le foie, les muscles du squelette, le rein, le pancréas, le poumon alors que la S.G.P.T. se trouve essentiellement au niveau du foie et au niveau du rein en quantité deux fois moins importante. L'activité transaminasique physiologique dans le sérum humain est faible. L'hypertransaminasémie reflète l'équilibre entre l'afflux de l'enzyme dû à la nécrose cellulaire et la disparition du sérum.

L'augmentation des transaminases au cours des nécroses cellulaires est un phénomène bien connu. MOLANDER (123) chez le rat, FLEISCHER (57) chez le chien ont provoqué des nécroses aiguës du foie par le tétrachlorure de carbone. Ces auteurs constatent le parallélisme entre l'intensité des lésions de la nécrose histologique et les modifications sériques des S.G.O.T. La hauteur et la durée de l'élévation sont proportionnelles à la gravité des lésions cellulaires hépatiques. Le clampage des vaisseaux hépatiques entraîne une élévation des S.G.O.T. dont la quantité est une fonction exponentielle de la durée du clampage ; les lésions morphologiques cellulaires sont plus tardives que l'élévation sanguine des transaminases. Le stade de lésion biochimique précédant la lyse cellulaire et plus tard le stade de nécrose morphologiquement confirmée s'accompagnent donc précocément de modifications sériques : les troubles de la perméabilité de la membrane cellulaire, ultérieurement la rupture de celle-ci ont pour conséquence le passage dans le sang circulant de divers "matériaux cellulaires". Leur apparition ou augmentation dans le sérum sanguin signe alors l'existence d'une lésion cellulaire plus ou moins sévère, totale ou partielle, réversible ou non.

Les aspects de la cytolysse chez l'homme ont été étudiés par FIESSINGER, THIEBAUT, ALBOT, CACHERA et LAMOTTE (36) ; on distingue deux sortes de lésions : la dégénérescence ballonisante, la nécrose acidophile, au maximum il ne reste que des fragments de cellules lysées.

L'action toxique de l'alcool sur le foie, aboutissant au maximum à une cytolysse (78) est maintenant, nous l'avons vu au premier chapitre démontrée, tant sur le plan biologique qu'histologique. On peut admettre que l'élévation des transaminases chez l'éthylique témoigne de l'action toxique de l'alcool, traduisant la cytolysse hépatique.

En clinique, l'élévation des transaminases au cours des atteintes hépatiques est bien connue. MADSEN (118) a montré que l'administration d'alcool déclenchait chez les cirrhotiques une élévation secondaire et transitoire de la transaminasémie. Les auteurs ont noté chez les éthyliques quel que soit le stade, une élévation discrète des transaminases. AUZEPY, BOIVIN et FAUVERT (8) étudiant les S.G.O.T. au cours de la cirrhose éthylique constatent que l'élévation est indépendante du type anatomoclinique de la cirrhose ; 7 résultats sur 8 sont anormaux pour les S.G.O.T. alors que moins de la moitié seulement des échantillons sont anormaux pour les S.G.P.T. De faibles variations d'amplitude seulement sont relevées à quelques semaines d'intervalle, signant une nécrose peu importante mais continue. Cette cytolyse discrète est retrouvée au cours des différents autres stades histologiques de la maladie alcoolique, en particulier "hépatique alcoolique", stéatose (87). Au cours de l'hépatite alcoolique aiguë, les auteurs insistent sur le fait que les transaminases sont paradoxalement peu élevées (27 - 16 - 87 - 74). Chez l'éthylique non cirrhotique, l'élévation est modérée, pratiquement constante d'après BOIVIN (87 % des cas) (24), se verrait dans 64 % des cas pour KONTINNEN (88), 27 % des cas pour ROSALKI seulement. Mais les malades dans ces différentes publications n'ont pas eu de laparoscopie ni de P.B.H., l'inhomogénéité des groupes pouvant en partie expliquer ces différences de pourcentages. L'élévation des transaminases est fugace ne durant que quelques jours après l'arrêt de l'intoxication alcoolique. Il ressort de ces constatations que l'intérêt des transaminases pour différencier les divers stades histologiques est faible, ces enzymes étant quel que soit le type anatomique augmentées de façon minime (12).

— résultats.

Tableau n° XVI : Taux moyen des transaminases S.G.O.T. et S.G.P.T. dans les différents groupes histologiques.

Groupe Tests	Témoins	ETHYLIQUES			
		"foie normal"	stéatose	stéato- sclérose	cirrhose non décompensée
S.G.O.T. UI/l ± σ m	14 ± 0,5 n = 29	40,5 ± 7 n = 26 p < 10 ⁻⁴	74 ± 8 n = 49 p < 10 ⁻⁹	75 ± 10 n = 28 p < 10 ⁻⁹	77 ± 11 n = 23 p < 10 ⁻⁹
S.G.P.T. UI/l ± σ m	9 ± 1 n = 29	22 ± 6 n = 26 p < 0,03	38 ± 3,5 n = 49 p < 10 ⁻⁹	36 ± 4 n = 28 p < 10 ⁻⁸	29,5 ± 3 n = 23 p < 10 ⁻⁹

n = nombre de cas

σ m = écart type de la moyenne

p = degré de la signification de la différence avec la moyenne des témoins.

TABLEAU XVII : Répartition des valeurs des SGOT dans les différents stades histologiques.

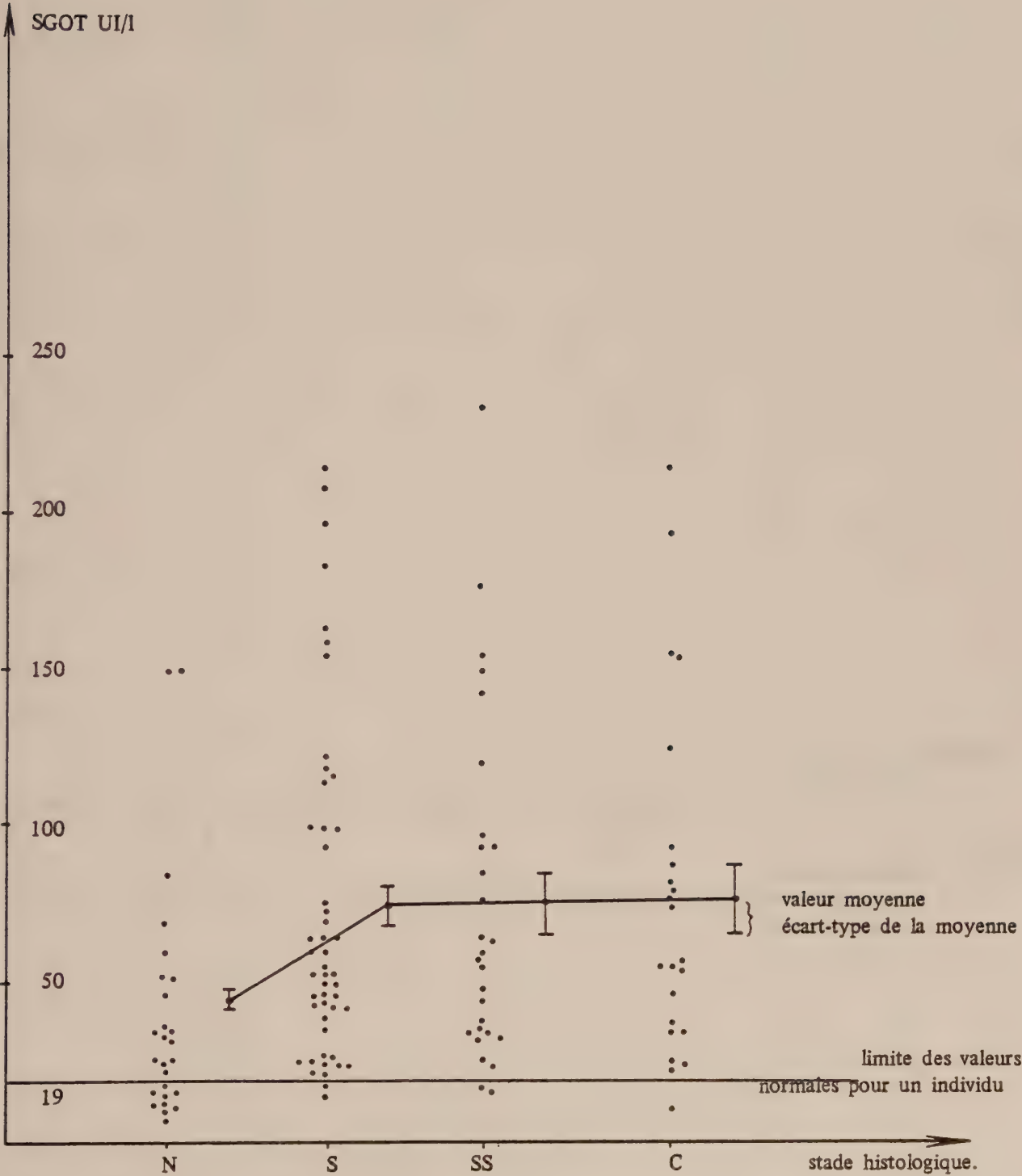


TABLEAU XVIII : Répartition des valeurs des S.G.P.T. dans les différents groupes histologiques

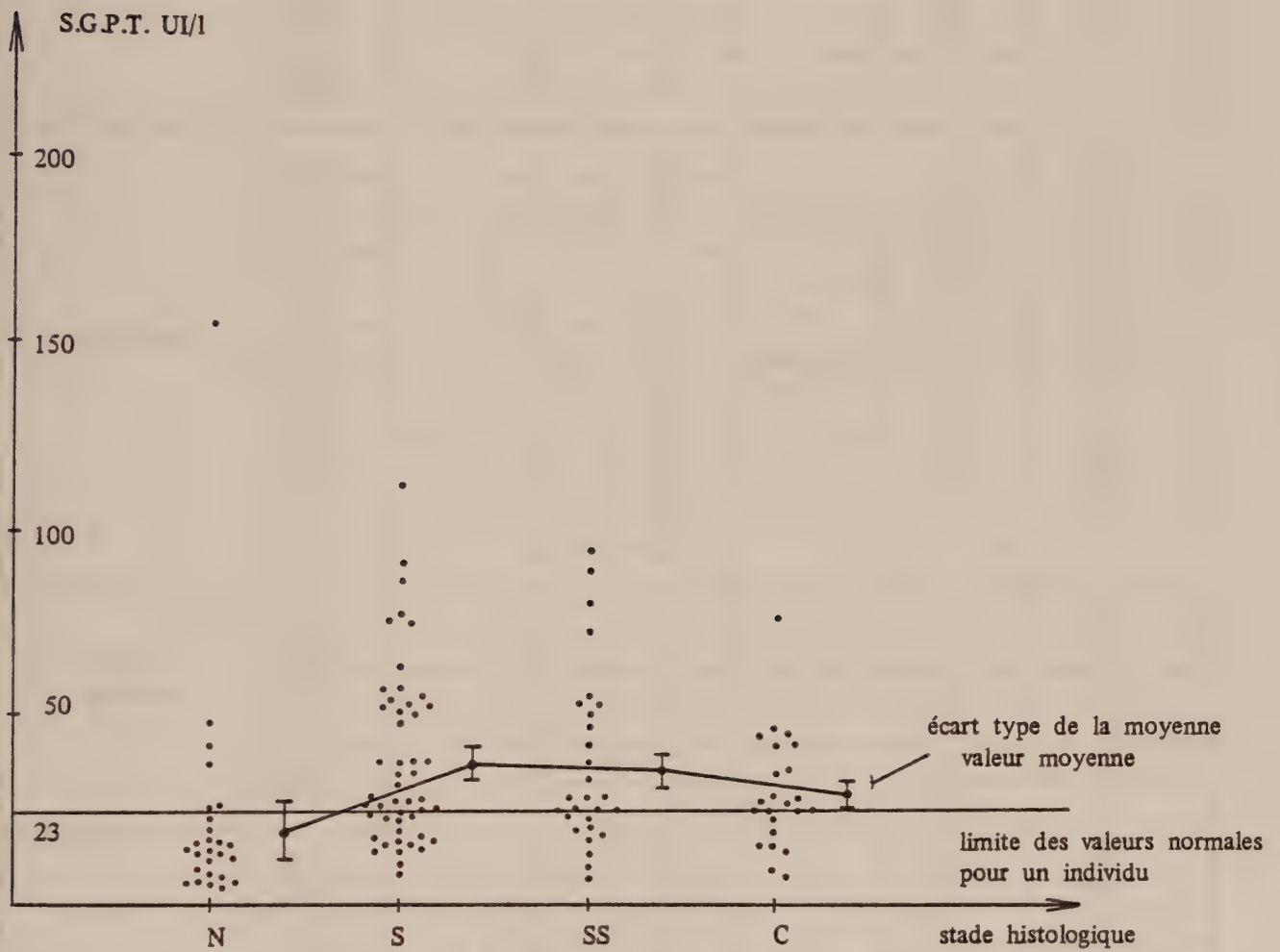


TABLEAU XIX : Evolution des transaminases SGOT et SGPT sur quatre jours dans les différents groupes histologiques.

Groupe histologique							
"foie normal"	SGOT	1	51	49	5	29	18,5
	SGPT		25	26		19	16
	SGOT	2	23	27	6	33	29
	SGPT		22	19		13	15
	SGOT	3	45	31	7	52	56
	SGPT		13	11		37	35
	SGOT	4	28	25			
	SGPT		12	17			
Stéatose	SGOT	8	25	40	14	34	52
	SGPT		14	22		27	48
	SGOT	9	30	20	15	70	106
	SGPT		13	9		82	70
	SGOT	10	100	174	16	24	33
	SGPT		53	51		11	8,5
	SGOT	11	50	39	17	56	37
	SGPT		19	32		40	29
	SGOT	12	46	27	18	76	130
	SGPT		25	20		27	42
	SGOT	13	70	43			
	SGPT		49	42			
Stéato-sclérose	SGOT	19	179	93	22	94	70
	SGPT		89	69		33	34
	SGOT	20	179	93	23	16	17,5
	SGPT		36	33		11	7
	SGOT	21	34	31	24	123	88
	SGPT		15	12		161	38
Cirrhose	SGOT	25	193	106	31	57	67
	SGPT		77	72		40	46
	SGOT	26	126	116	32	51	31
	SGPT		48	65		30	12
	SGOT	27	54	30,5	33	108	78
	SGPT		42	23		49	43
	SGOT	28	24	17,5	34	92	70
	SGPT		15	12		50	48
	SGOT	29	51	58	35	102	49
	SGPT		22,5	25,5		22	20
	SGOT	30	78	102			
	SGPT		28	32			

— commentaire de nos résultats.

L'élévation des transaminases S.G.O.T. est significative dès le stade "foie normal" ($p < 10^{-4}$) mais si l'on note une différence significative entre le stade "foie normal" et le stade "stéatose" ($p < 10^{-2}$), les différences entre les stades de stéatose, stéatosclérose, cirrhose ne le sont pas, ce qui correspond aux données de la littérature. Les observations que l'on peut faire pour les S.G.P.T. sont identiques : élévation dès le stade "foie normal", pas de différences entre les groupes histologiques à partir du stade de stéatose.

Les tests biologiques de nécrose sont donc perturbés avant que l'on puisse observer des lésions des hépatocytes au stade "foie normal".

Dans le groupe de malades dont les paramètres biologiques ont été vérifiés pendant plusieurs jours, nous avons étudié l'évolution des transaminases.

Les valeurs normales égales à 19 UI/l pour les S.G.O.T. et 23 UI/l pour les S.G.P.T. ont été déterminées en ajoutant à la valeur moyenne individuelle des témoins, deux fois la déviation standard. Le tableau XIX montre que les S.G.O.T. sont perturbées à l'entrée chez 34 malades sur 35 soit 97 %, les S.G.P.T. chez 21 malades sur les 35 soit 60 %. Au bout de 4 jours d'hospitalisation, les S.G.O.T. sont plus basses qu'à l'entrée chez 23 malades soit un pourcentage de 68 % les S.G.P.T. chez 14 malades soit 67 %.

Chez certains malades, on ne note donc pas, du moins après quatre jours d'hospitalisation de tendance à la normalisation des transaminases, ce qui peut témoigner d'une cytolyse persistance malgré l'arrêt de l'intoxication.

L'activité transaminasique S.G.O.T. est, chez l'éthylique toujours supérieure à l'activité S.G.P.T. Dans les cirrhoses d'origine éthylique le rapport S.G.O.T./S.G.P.T. est voisin de 2 d'après AUZEPY (8). Chez nos malades présentant une sclérose, ce rapport est en moyenne égal à 2,65. Or la spécification hépatique est bien moins grande pour les S.G.O.T. que pour les S.G.P.T., cette dernière n'existant en quantité importante que dans le foie et le rein, alors que la répartition des S.G.O.T. est plus diffuse puisqu'on en trouve en particulier au niveau du cœur et des muscles.

Au cours des hépatites virales, si au début les S.G.O.T. sont plus élevées que les S.G.P.T., la chute est plus rapide pour la S.G.O.T. que pour la S.G.P.T., le rapport S.G.O.T./S.G.P.T. s'abaisse pour passer par un taux souvent inférieur à 0,5. Cette évolution se retrouve au cours des poussées évolutives des cirrhoses post-hépatiques contrairement aux cirrhoses d'origine éthylique.

Ces constatations ont amené certains auteurs à se demander si l'élévation des transaminases S.G.O.T. était due simplement à l'atteinte hépatique ou si d'autres facteurs en particulier musculaires, n'entraient pas en jeu, d'autant que la toxicité de l'alcool sur le muscle a été démontrée (55 - 76 - 139). L'alcool agirait en altérant la perméabilité de la membrane des cellules musculaires permettant la "fuite" des enzymes intramusculaires (89) ou au niveau des mitochondries (33).

En clinique, les manifestations "musculaires" de l'éthylisme sont fréquentes : faiblesse des membres inférieurs, amyotrophie... beaucoup plus rares sont les myopathies alcooliques strictosensu (48 - 77). Il existe classiquement trois formes de myopathies : myopathie aiguë se traduisant par des crampes musculaires, un déficit moteur et un oedème s'installant dans le même territoire ; myopathie chronique d'installation progressive et insidieuse, le tableau étant dominé par des paresthésies et une faiblesse symétrique des muscles proximaux qui cependant ne sont ni douloureux ni tendus. L'atteinte hépatique associée est fréquente. Dans le syndrome myopathique infraclinique tout se résume à une augmentation des enzymes qui reviennent à la normale en dix à quinze jours. Ces anomalies sont fréquemment observées chez les malades hospitalisés pour ivresse ou pré DT. La classification n'est en fait pas très rigide, des formes intermédiaires entre syndrome aigu et chronique ayant déjà été rapportées ; l'association polynévrite myopathie semble rare.

Ces constatations ont amené les auteurs à étudier l'évolution des S.G.O.T. par rapport à une enzyme plus spécifiquement musculaire, la C.P.K. Cet enzyme est, en effet, présent en quantité importante dans le muscle cardiaque, les muscles du squelette et ses modifications reflètent sensiblement les altérations au niveau de ces muscles (52). D'autres enzymes ont aussi été utilisées, en particulier la lactate deshydrogenase (L.D.H.) qui peut être séparée par électrophorèse en cinq isoenzymes (131), une fraction représentant les enzymes d'origine musculaire une autre fraction représentant les enzymes d'origine hépatique.

L'ornithine carbamyl transferase (O.C.T.), enzyme d'origine purement hépatique a aussi été utilisée.

Ces études ont montré qu'une augmentation des C.P.K. était fréquente chez les alcooliques, 38 % des cas pour NYGREN (130), 43 % des cas pour KONTTINEN (88). Une augmentation des C.P.K. peut être provoquée chez les alcooliques par absorption d'alcool alors qu'elle ne se produit pas chez le non alcoolique (126). Ceci confirme la fréquence de l'atteinte musculaire chez l'alcoolique mais ne signifie pas obligatoirement que des lésions de nécrose se produisent. Il a en effet été démontré que l'exercice musculaire peut entraîner une augmentation de l'activité des C.P.K. (9) ; les alcooliques ont souvent un état d'agitation trémulation, pré DT..., ou des signes de traumatisme récent.

L'étude des L.D.H. montre que l'élévation du taux de cet enzyme chez l'alcoolique provient soit du foie, soit des muscles squelettiques mais non du cœur (131). L'exercice musculaire entraîne une augmentation du taux de L.D.H. (88), LAFAIR (89) étudiant l'évolution des C.P.K. chez des éthyliques hospitalisés constate que les taux de C.P.K. passent par un taux maximum au 3ème et 5ème jour après l'hospitalisation puis décroissent pour retourner à la normale pendant la semaine suivante. Il en conclut que l'élévation des S.G.O.T. habituellement attribuée à l'atteinte hépatique pourrait bien être due au moins en partie à une atteinte musculaire éthylique ; il insiste sur l'intérêt de la mesure avec les S,G,O,T, d'enzymes plus spécifiquement hépatiques pour différencier l'atteinte musculaire de l'atteinte hépatique.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons étudié chez 50 malades hospitalisés, chez lesquels, l'éthylisme était certain, l'évolution sur plusieurs jours des S.G.O.T., S.G.P.T., et C.P.K.

Ces malades ont été divisés en trois groupes. Un premier groupe où S.G.O.T. et C.P.K. sont normales, un deuxième groupe où S.G.O.T. et C.P.K. sont élevées, un troisième groupe où l'un des paramètres est élevé alors que le deuxième est normal.

Nous avons pris comme valeurs normales : 97 U.I./l pour les C.P.K., valeurs fournies par le laboratoire, 19 UI/l pour les S.G.O.T. et 23 UI/l pour les S.G.P.T. valeurs obtenues en ajoutant deux fois la déviation standard pour un individu à la moyenne obtenue dans le groupe témoin.

Deux malades seulement font partie du premier groupe.

Tableau n° XX : Exemple d'évolution des S.G.O.T. et C.P.K. dans le premier groupe : S.G.O.T. et C.P.K. restent à un taux normal.

Exemple malade n° 1

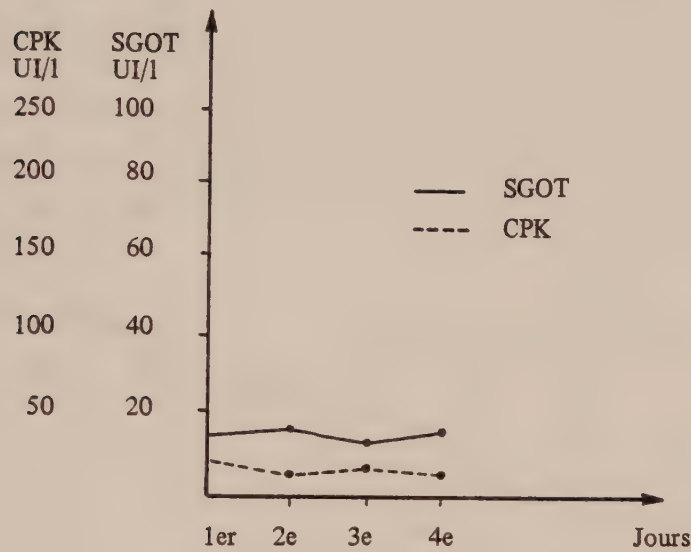


Tableau n° XXI : Evolution des S.G.O.T., S.G.P.T., C.P.K., chez les malades du premier groupe.

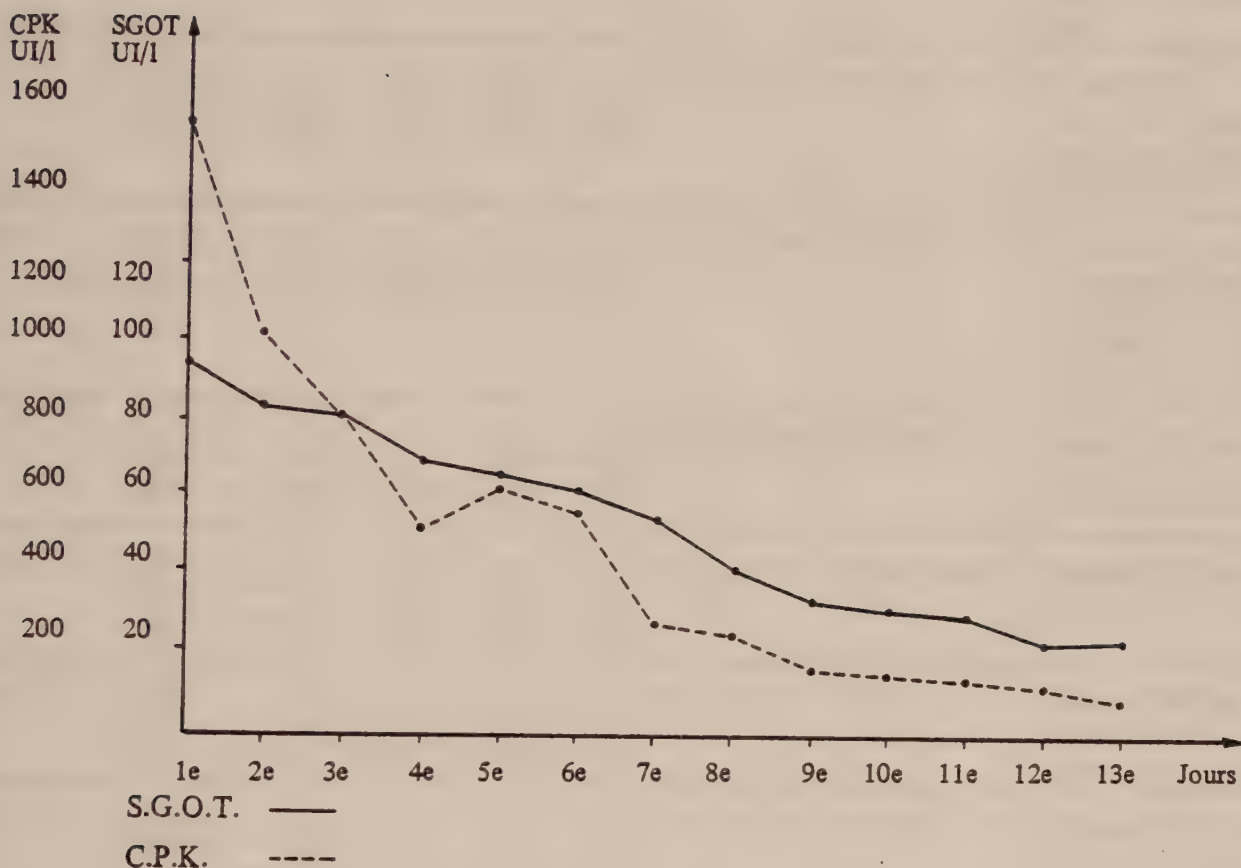
malade n° 1	S.G.O.T.	16	18	15	17,5	tremblement +	2 Equanil IM 3 jours
	S.G.P.T.	11	9	9	7		
	C.P.K.	25	18	21	18		
malade n° 2	S.G.O.T.	10	10	9	12	tremblement 0	pas d'IM
	S.G.P.T.	7	7	10	7		
	C.P.K.	35	32	25	25		

On remarque que ces deux malades ne sont pas agités, seul, le malade n° 1 présente un discret tremblement. Le rapport S.G.O.T./S.G.P.T. est inférieur à 2.

Dans le deuxième groupe, transaminases S.G.O.T. et C.P.K. sont élevées.
Il y a 24 malades dans ce groupe.

Tableau N° XXII : Evolution des C.P.K. et S.G.O.T. dans le deuxième groupe :
S.G.O.T. et C.P.K. sont augmentées.

Exemple malade n° 3



On observe dans ce groupe à la fois un taux élevé de S.G.O.T. et C.P.K. alors que les S.G.P.T. sont modérément élevées, le rapport S.G.O.T. / S.G.P.T. étant égal en moyenne à 2,4.

On remarque dans ce groupe de malades que les C.P.K. élevées à l'entrée augmentent fréquemment (15 malades sur 24) au cours des premiers jours d'hospitalisation pour redescendre par la suite, comme cela avait été relevé dans la littérature.

TABLEAU XXIII : Evolution des SGOT, SGPT, CPK chez les malades du deuxième groupe.

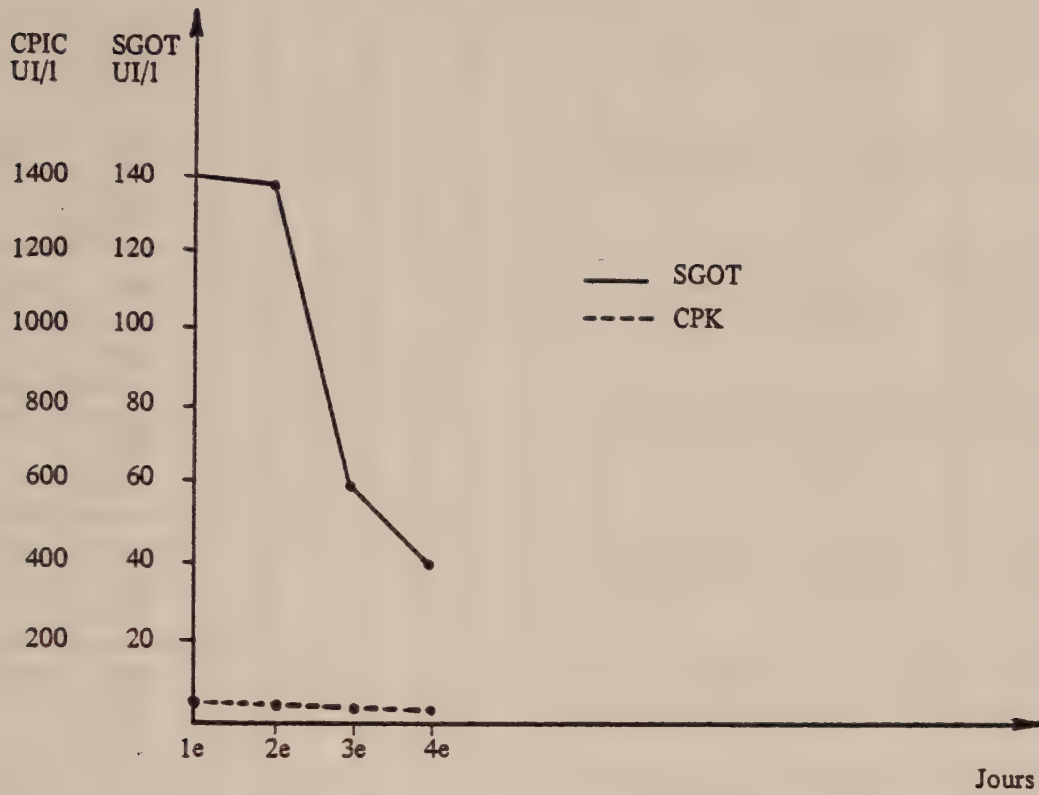
Malade n° 3	SGOT	94	86	85	70	Rapport SGOT/SGPT 2,6	Tremblement + +	Equanil IM 2 ampoules/jour pendant 14 jours
	SGPT	33	35	38	34			
	CPK	1574	1028	842	532			
n° 4	SGOT	23	31	25	27	SGOT/SGPT 1,1	Pré DT puis DT	Equanil IM 12 amp./j pdt 8 jrs 24 amp./j pdt 4 jrs puis à dose dégres- sive
	SGPT	22	25	19	19			
	CPK	25	170	145	205			
no 5	SGOT	122	164	150	118	SGOT/SGPT 4,8	Pré DT	Equanil IM 4 amp. le 1er jour puis 2 amp./jour pendant 6 jours.
	SGPT	30	20	23	24			
	CPK	258	1146	1128	899			
no 6	SGOT	107	104	134	313	SGOT/SGPT 4,2	Pré DT	4 Equanil le 1er jour 12 Equanil le 2e jour 10 Equanil le 3e jour 8 Equanil le 4e jour 6 Equanil le 5e jour
	SGPT	21	30	25	41			
	CPK	2145	1863	1303	1360			
n° 7	SGOT	193	161	69	106	SGOT/SGPT 2,5	Pré DT	Equanil IM 4 amp. le premier jour puis Dogmatil per os
	SGPT	77	61	111	72			
	CPK	1349	983	390	33			
no 8	SGOT	34	37	50	52	SGOT/SGPT 1,2	Tremblement + +	Equanil IM 2 amp. par jour pdt 10 jours
	SGPT	27	30	41	48			
	CPK	212	127	230	354			
no 9	SGOT	72	151	130	122	SGOT/SGPT 3,3	Pré DT	6 Equanil IM par jour pendant 4 jours.
	SGPT	26	38	42	43			
	CPK	1289	2444	2220	1810			
n° 10	SGOT	46	39	35	27	SGOT/SGPT 1	Pré DT	Equanil IM 1 amp. par jour 1 jour puis comprimés
	SGPT	25	21	21	20			
	CPK	479	271	182	201			
no 11	SGOT	100	125	168	174	SGOT/SGPT 2,6	Pré DT	12 Equanil par j. IM 2 jours - diminut. des doses les 6 jours suivants
	SGPT	53	38	51	51			
	CPK	51	1563	2043	1268			
no 12	SGOT	179	133	110	93	SGOT/SGPT 1,9	Pré DT	Equanil IM 10 amp. par jour 2 jours puis 8 ampoules 1 j. 2 amp. 1 jour
	SGPT	89	74	71	69			
	CPK	1112	1225	807	565			
no 13	SGOT	25	37	48	40	SGOT/SGPT 1,8	DT	Equanil IM 12 amp. par jour pendant 8 jours.
	SGPT	14	20	21	22			
	CPK	247	460	570	325			
no 14	SGOT	88	92	78	59	SGOT/SGPT 2,2	Pré DT	6 Equanil par jour pdt 7 jours puis comprimés
	SGPT	41	40	43	30			
	CPK	954	1063	487	615			

no 15	SGOT	92	80	80	70	SGOT/SGPT 1,85	Pré DT	Equanil 4 amp./jour pendant 3 jours comprimés par la suite
	SGPT	50	43,5	50	48			
	CPK	343	360	382	145			
no 16	SGOT	123	110	55	88	SGOT/SGPT 1,2	Pré DT	Equanil IM 12 amp. par jour pdt 8 jours
	SGPT	161	68	41	38			
	CPK	590	798	646	364			
no 17	SGOT	31	30	35,5	45	SGOT/SGPT 2,9	Tremblement + +	Equanil IM 2 amp. par jour pdt 3 jours
	SGPT	11	10	11,5	13			
	CPK	110	145	88	141			
no 18	SGOT	22	28	24	18	SGOT/SGPT 2	Tremblement +	Equanil IM 1 amp. le 1er jour
	SGPT	11	13	14	13			
	CPK	388	280	147	70			
no 19	SGOT	51	62	56	59	SGOT/SGPT 1,6	Pré DT	Equanil IM 12 amp. 1er jour
	SGPT	36	35	35	48			
	CPK	402	607	365	123			
no 20	SGOT	29	28	27	18,5	SGOT/SGPT 1,2	Tremblement +	Equanil IM 2 amp. le 1er jour puis comprimés
	SGPT	19	19	22	16			
	CPK	304	156	81	333			
no 21	SGOT	51	55	45	49	SGOT/SGPT 2,7	Pré DT	Equanil IM 2 amp./jour pendant 9 jours
	SGPT	25	16	27	26			
	CPK	920	950	710	672			
no 22	SGOT	20	24	27	28	SGOT/SGPT 2,1	Tremblement + +	Equanil IM matin et 2 amp. par jour pdt 11 jrs puis comprimés
	SGPT	10	11	8	11			
	CPK	28	60	262	262			
no 23	SGOT	94	50	50	54	SGOT/SGPT 3,1	Tremblement +	Equanil IM matin et soir 2 amp. par jour pdt 10 jours
	SGPT	26	19	17	19			
	CPK	32	25	113	354			
no 24	SGOT	37	38	30	31	SGOT/SGPT 2,9	Flapping Frenor	Pas d'IM
	SGPT	15	14	12	17			
	CPK	99	99	67	42			
no 25	SGOT	80	54	52	48	SGOT/SGPT 2,7	Tremblement	Pas d'IM
	SGPT	28	20	19	71			
	CPK	104	110	85	71			
no 26	SGOT	78	190			SGOT/SGPT	Pré DT	Equanil IM 12 ampoules par jour
	SGPT	21	28					
	CPK	815						

Le troisième groupe de malades où l'un des deux paramètres (S.G.O.T. ou C.P.K.) est élevé, on peut individualiser deux sous-groupes ; dans le premier les S.G.O.T. sont élevées alors que les C.P.K. sont normales, dans le second les S.G.O.T. sont normales alors que les C.P.K. sont élevées.

Tableau n° XXIV : Evolution des S.G.O.T. et des C.P.K. dans le troisième groupe.

Exemple malade n° 27



Il y a 23 malades ayant un taux élevé de S.G.O.T. alors que le taux de C.P.K. est normal.

TABEAU XXV ; Evolution des SGOT, SGPT, CPK chez les malades du 2ème groupe ayant des SGOT élevées et des CPK normales.

Malade n°27	SGOT SGPT CPK	142 76 55	140 84 36	61 51 28	42 39 16	SGOT/SGPT 1,8	Pré DT	Pas d'IM
n° 28	SGOT SGPT CPK	51 30 81	40 30 69	60 50 14	31 12	SGOT/SGPT 1,5	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 29	SGOT SGPT CPK	24 11 17	22 12 10	25 17 22	35 21 27	SGOT/SGPT 1,9	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 30	SGOT SGPT CPK	78 28 18	80 30 14	98 37 7	102 32 14	SGOT/SGPT 2,75	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 31	SGOT SGPT CPK	51 22 35	53 23 32	58 25 25		SGOT/SGPT 2,3	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 32	SGOT SGPT CPK	34 15 30	37 15 31	30 14 60	31 12 165	SGOT/SGPT 2,4	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 33	SGOT SGPT CPK	54 42 53	42 35 57	32 26 78	30 23 57	SGOT/SGPT 1,25	Pas d'agi- tation	Oxyferriscorbonne IM matin et soir
n° 34	SGOT SGPT CPK	56 40 97	42 31 97	36 31 56	37 29 42	SGOT/SGPT 1,4	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 35	SGOT SGPT CPK	31 13 25	31 13 25	25 14 19	24 12 23	SGOT/SGPT 2,4	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 36	SGOT SGPT CPK	52 17 95	50 19 92	60 35 97	43 10 53	SGOT/SGPT 2,8	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 37	SGOT SGPT CPK	72 24 25	54 18 18	60 17 21	74 20 25	SGOT/SGPT 3	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 38	SGOT SGPT CPK	26 18 25	29 19 54	30 15 32	27 16 46	SGOT/SGPT 1,45	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 39	SGOT SGPT CPK	46 22 32	42 24 35	42 17 32	45 23 32	SGOT/SGPT 1,9	Pas d'agi- tation	Pas d'IM

n° 40	SGOT SGPT CPK	59 15 79	43 10 45	36 9 44	48 13 62	SGOT/SGPT 3,6	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 41	SGOT SGPT CPK	68 18 42	64 17 32	56 20 18	60 20 21	SGOT/SGPT 3,7	Tremble- ment +	Pas d'IM
n° 42	SGOT SGPT CPK	67 30 22	56 20 16	65 20 11		SGOT/SGPT 2,5	Pas d'agi- tation	Pas d'IM
n° 43	SGOT SGPT CPK	62 21 32	50 21 39	40 23 87	35 21 21	SGOT/SGPT 2,6	Tremble- ment +	Pas d'IM
n° 44	SGOT SGPT CPK	43 42 16	55 49 30	44 35 20	70 49 19	SGOT/SGPT 1	Tremblement +	Pas d'IM
n° 45	SGOT SGPT CPK	55 40 55	58 41 40	67 46 21	69 43 30	SGOT/SGPT 1,35	Tremblement +	Pas d'IM
n° 46	SGOT SGPT CPK	54 35 28	70 82 53	57 30 37	162 118 17	SGOT/SGPT 1,15	Pré DT	Pas d'IM Valium en compri- més pdt 8 jrs
n° 47	SGOT SGPT CPK	38 42 57	27 29 78	33 30 46	40 42 67	SGOT/SGPT 0,9	Tremblement +	Dognadil IM matin et soir pdt 4 jours
n° 48	SGOT SGPT CPK	32 13 23	28 14 64	23 14 39		SGOT/SGPT 2,2	Tremblement + +	Equanil IM 4 amp. par jour pdt 2 jours puis 2 amp. par jour , 2 jours
n° 49	SGOT SGPT CPK	33 13 18	30 10 98	25 11 67	29 15 32	SGOT/SGPT 2,7	Agitation +	Equanil IM 2 amp. le 1 ^{er} jour

Dans ce groupe, le rapport SGOT/SGPT moyen est égal à 2,1.

Il existe enfin un malade qui présente des CPK élevées alors que les transaminases sont normales.

Tableau N° XXVI : Malade présentant des C.P.K. élevées avec des transaminases normales.

malade n° 50	S.G.O.T.	16	20	19	22	S.G.O.T. S.G.P.T. 0,8	Pas d'agitation	Pas d'IM
	S.G.P.T.	18	24	22	16			
	C.P.K.	123	186	81	128			

Ces résultats appellent plusieurs commentaires. Tout d'abord, on remarque que dans le groupe de malades ayant des transaminases et des C.P.K. élevées (tableau XXIII) il existe un grand nombre de malades agités : 15 malades sur 24 présente un tableau qualifié de pré DT ou DT, 7 malades présentent un tremblement plus ou moins important. On peut donc penser que l'élévation des C.P.K. peut s'expliquer par l'état d'agitation des malades.

Le tableau XXV qui reprend les malades ayant des transaminases élevées alors que les C.P.K. sont normales permet de constater que dans ce groupe, les malades sont peu agités : deux malades seulement ont présenté un pré DT, 7 malades un tremblement plus ou moins important sur un total de 23 malades.

On peut penser que l'atteinte musculaire participe donc à l'élévation des transaminases chez les malades ayant des C.P.K. élevées bien que le rapport S.G.O.T./S.G.P.T. soit peu différent en moyenne de celui du groupe à transaminases élevées et C.P.K. normales.

Le tableau XXV montre qu'outre l'agitation, un autre élément pourrait jouer un rôle non négligeable dans l'élévation des transaminases d'origine musculaire, il s'agit du traitement par voie intramusculaire, certains malades ayant jusqu'à 24 ampoules d'Equanil par 24 h. Ceci pourrait expliquer un délabrement musculaire responsable d'une élévation des C.P.K. et des transaminases s'ajoutant à l'atteinte musculaire due à l'alcool.

Les malades agités étant ceux qui sont traités par voie intramusculaire, il est difficile de faire la part des choses. Il est donc nécessaire d'avoir des séries de malades en pré DT ou DT traités par voie orale.

C'est le cas du malade n° 27 (tableau XXIV) hospitalisé pour un tableau de pré DT, n'ayant pas été traité par intramusculaires et dont les C.P.K. sont normales alors que les transaminases sont élevées. L'élévation des transaminases chez ce malade serait donc uniquement d'origine hépatique. On remarque à ce propos que chez ce patient, le rapport S.G.O.T./S.G.P.T. n'est que de 1,8.

En conclusion, il faut donc se garder de donner, surtout chez les malades agités traités par voie intramusculaire une signification d'atteinte uniquement hépatique aux transaminases S.G.O.T. dont une partie provient de l'atteinte musculaire due à l'alcool ou à la thérapeutique.

TABLEAU XXVII : globulines, IgA, transferrine, albumine, V.G.M., γ -GT, SGOT, SGPT
Taux moyens dans les différents groupes.

Groupe Test	Témoins	ETHYLIQUES			
		"foie normal"	Stéatose	Stéato- sclérose	Cirrhose non décompensée
γ -globulines g ‰ $\pm \sigma m$	13,2 $\pm$ 0,34 n = 31	12,4 $\pm$ 0,42 n = 22 ns	13,8 $\pm$ 0,48 n = 49 ns	14,9 $\pm$ 0,83 n = 1 $\beta \gamma$ ns	16,8 $\pm$ 0,97 + 2 blocs $\beta \gamma$ n = 21 p < 10 ⁻⁴
γ -globulines % $\pm \sigma m$	17,4 $\pm$ 0,41 n = 31	18,5 $\pm$ 0,55 n = 26 ns	19,3 $\pm$ 0,59 n = 49 p < 2.10 ⁻²	20,6 $\pm$ 0,92 n = 27 p < 10 ⁻³	24,3 $\pm$ 1,20 n = 21 p < 10 ⁻⁹
IgA mg ‰ $\pm \sigma m$	216 $\pm$ 14,8 n = 33	283 $\pm$ 20,5 n = 26 p < 10 ⁻²	377 $\pm$ 23,7 n = 50 p < 10 ⁻⁶	471 $\pm$ 35 n = 28 p < 10 ⁻⁹	513 $\pm$ 44,3 n = 33 p < 10 ⁻⁹
Transferrine mg ‰ $\pm \sigma m$	276 $\pm$ 8,1 n = 33	218 $\pm$ 10,5 n = 26 p < 10 ⁻⁵	228 $\pm$ 7,9 n = 50 p < 10 ⁻⁴	211 $\pm$ 9,1 n = 28 p < 10 ⁻⁶	206 $\pm$ 12,5 n = 23 p < 10 ⁻⁶
Albumine g/l $\pm \sigma m$	43 $\pm$ 0,6 n = 31	34,8 $\pm$ 0,7 n = 26 p < 10 ⁻⁹	36,6 $\pm$ 0,8 n = 50 p < 10 ⁻⁷	35 $\pm$ 1,2 n = 28 p < 10 ⁻⁹	31,9 $\pm$ 0,2 n = 23 p < 10 ⁻⁹
VGM μ^3 $\pm \sigma m$	89,8 $\pm$ 0,59 n = 31	101,3 $\pm$ 1,70 n = 23 p < 10 ⁻⁹	101,0 $\pm$ 1,19 n = 42 p < 10 ⁻⁹	103,8 $\pm$ 1,10 n = 25 p < 10 ⁻⁹	107,0 $\pm$ 1,49 n = 21 p < 10 ⁻⁹
γ -GT UI/l $\pm \sigma m$	31,5 $\pm$ 9,2 n = 122	99,4 $\pm$ 20,5 n = 19 p < 10 ⁻²	277,1 $\pm$ 63,9 n = 34 p < 10 ⁻⁹	468,1 $\pm$ 184,4 n = 17 p < 10 ⁻⁸	407 $\pm$ 58,5 n = 20 p < 10 ⁻⁹
SGOT $\pm \sigma m$	14 $\pm$ 0,5 n = 29	40,5 $\pm$ 7 n = 26 p < 10 ⁻⁴	74 $\pm$ 8 n = 49 p < 10 ⁻⁹	75 $\pm$ 10 n = 28 p < 10 ⁻⁹	77 $\pm$ 11 n = 23 p < 10 ⁻⁹
SGPT $\pm \sigma m$	9 $\pm$ 1 n = 29	22 $\pm$ 6 n = 26 p < 0,03	38 $\pm$ 3,5 n = 49 p < 10 ⁻⁹	36 $\pm$ 4 n = 28 p < 10 ⁻⁸	29,5 $\pm$ 3 n = 23 p < 10 ⁻⁹

n = nombre de cas

σm = écart-type de la moyenne

p = degré de la signification de la différence avec la moyenne des témoins.

2°) Résultats individuels.

Afin d'apprécier la valeur diagnostique individuelle des tests, nous avons calculé dans chaque groupe le pourcentage de valeurs anormales. Les limites normales ont été définies en ajoutant ou en retranchant, selon le cas, à la moyenne du groupe témoin, deux fois la déviation standard (écart-type pour un individu).

Ce mode de calcul n'est pas exact pour le rapport IgA/T, la distribution des valeurs chez les témoins n'étant pas normale. Cette limite englobant plus de 95 % des valeurs témoins, nous l'avons néanmoins retenue, bien qu'elle soit un peu basse par rapport à celles adoptées par d'autres auteurs (5 - 62).

Pour la clairance de la B.S.P. nous avons retenu la limite de 0,110 habituellement reconnue depuis les travaux de TOULET.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau n° XXVIII.

Tableau N° XXVIII : IgA/T B.S.P.
Pourcentages des valeurs anormales dans les différents groupes.

Test	Limite des valeurs anormales	Pourcentage des valeurs anormales			
		"foie normal"	stéatose	stéato-sclérose	cirrhose non décompensée
IgA/T	1,5	46 %	44 %	79 %	78 %
B.S.P.	0,110	5 %	52 %	70 %	94 %

a) au stade foie normal.

Chez les éthyliques dont le foie apparaît normal à la laparoscopie et à la P.B.H., le V.G.M. apparaît comme étant le test le plus souvent perturbé avec 74 % de valeurs anormales. On notera que, dès ce stade, les transaminases S.G.O.T. sont élevées dans 65 % des cas alors que les S.G.P.T. ne sont élevées que dans près d'un quart des cas (23 %).

Les autres tests ne sont à ce stade que faiblement positifs, la B.S.P. par exemple n'est perturbée que dans 5 % des cas, mis à part la transferrine perturbée dans 38 % des cas et surtout l'albumine qui, dès ce stade est considérablement abaissée (65 % des cas). L'abaissement de ces deux "tests" dès ce stade précoce est un argument en faveur de l'origine nutritionnelle de leur abaissement tout au moins au cours des stades précoces de l'atteinte hépatique. Ceci n'est pas constamment retrouvé dans la littérature (42).

On remarquera par ailleurs que la corrélation statistique entre transferrine et albumine est significative ($p < 0,01$ ddl = 125) ces deux paramètres évoluant parallèlement au cours des divers stades de l'atteinte hépatique.

A ce stade, les modifications du rapport IgA/T, dues surtout à l'élévation de la transferrine (puisque l'IgA n'est modifiée que dans 15 % des cas) ont la même signification.

Les γ -GT ne sont modifiées que dans 37 % des cas, mais un taux élevé associé à une augmentation du V.G.M. et des S.G.O.T. entraîne une forte présomption d'éthylisme.

b) au stade stéatose.

Au stade stéatose, on observe que les IgA, élevées dans plus de 1/3 des cas, confirment leur intérêt par rapport aux γ -globulines perturbées dans 16 % des cas. On notera simplement qu'il existe une corrélation statistique significative ($p < 0,01$ ddl = 121) entre l'évolution des IgA et des gammaglobulines.

Transferrine et albumine sont paradoxalement moins perturbées au stade de stéatose qu'au stade "foie normal" mais ces différences sont statistiquement non significatives.

La B.S.P. perturbée dans 52 % des cas et le rapport IgA/T modifiés dans 44 % des cas ont à ce stade un intérêt voisin mais supérieur à celui du dosage isolé des IgA.

Le V.G.M. reste à ce stade un auxiliaire important du diagnostic mais on remarque aussi une élévation importante du pourcentage des valeurs anormales des γ -GT et des transaminases. Les S.G.O.T. étant en particulier perturbés dans la presque totalité des cas.

c) au stade stéatosclérose.

A ce stade, on note que la plupart des paramètres sont perturbés dans au moins 1/3 des cas : IgA, albumine, IgA/T, B.S.P., V.G.M., GT, S.G.O.T., S.G.P.T.

L'intérêt de la B.S.P. et du rapport IgA/T reste à peu près identique.

d) au stade de cirrhose non compensée.

A ce stade si certains paramètres sont perturbés dans la quasi totalité des cas (il en est ainsi de la B.S.P., de V.G.M., la GT, les transaminases, et à un degré moindre le rapport IgA/T), les γ -globulines confirment leur peu de sensibilité.

La baisse du taux de l'albumine, perturbé dans 78 % des cas peut probablement s'expliquer à ce stade à la fois par un défaut d'absorption et défaut de synthèse hépatique.

En fait, les valeurs diagnostiques et pronostiques individuelles des tests ne pourront être jugées avec précision que lorsqu'on en connaîtra la signification.

TABLEAU XXIX : γ -globulines, IgA, transferrine, albumine, IgA/T, BSP, VGM, γ -GT, transaminases, valeurs dans les différents groupes.

TEST	Limite des valeurs anormales	Pourcentage de valeurs anormales			
		Ethylique avec foie normal	Stéatose	Stéato-sclérose	Cirrhose non décompensée
γ -globulines	$> 22 \%$	11 %	16 %	33 %	56 %
IgA	$\geq 386 \text{ mg } \%$	15 %	38 %	57 %	65 %
Transferrine	$\leq 186 \text{ mg } \%$	38 %	22 %	25 %	43 %
Albumine	$< 36,5 \text{ g/l}$	65 %	48 %	61 %	78 %
IgA/T	$> 1,5$	46 %	44 %	79 %	78 %
BSP	$< 0,110$	5 %	52 %	70 %	94 %
VGM	$> 97 \mu^3$	74 %	76 %	88 %	95 %
γ -GT	$> 98,5 \text{ UI/l}$	37 %	68 %	82 %	90 %
SGOT	$> 19 \text{ UI/l}$	65 %	96 %	93 %	96 %
SGPT	$> 23 \text{ UI/l}$	23 %	71 %	71 %	61 %

IV. VALEUR ET SIGNIFICATION DES DIFFERENTS CRITERES BIOLOGIQUES.

Après avoir étudié la valeur des tests dans les différents groupes histologiques, nous allons tenter de dégager l'intérêt de ces tests sur un plan général, certains tests ayant plutôt une valeur de "test d'éthylisme" d'autres signant un retentissement hépatique au début.

A. LES TESTS D'ETHYLISME.

1°) *Le V.G.M.*

La mesure du V.G.M. est un critère d'éthylisme puisque, bien que le mécanisme de l'augmentation du V.G.M. soit mal connu, il semble bien être sous la dépendance directe de l'alcool. Le pourcentage de taux augmentés étant le même quel que soit le stade histologique.

2°) *La transferrine et l'albumine.*

Il semble bien, nous l'avons vu, que la baisse du taux de la transferrine et de l'albumine chez des éthyliques non cirrhotiques soit sous la dépendance de la toxicité de l'alcool, celui-ci entraînant une diminution de la synthèse de l'albumine, mais aussi de façon indirecte : l'éthylique réduisant sa ration calorique protéique. La diminution du taux de transferrine chez les dénutris a d'ailleurs été démontrée.

B. LES TESTS DE RETENTISSEMENT HEPATIQUE.

1°) *Inflammation.*

Les tests perturbés signifiant l'inflammation du parenchyme hépatique sont représentés par l'élévation du taux des IgA, l'élévation du taux des γ -globulines étant d'un moindre intérêt puisqu'elles sont peu perturbées aux stades précoces de l'atteinte hépatique.

2°) *La cytolyse.*

Le dosage des transaminases S.G.O.T. et S.G.P.T. renseigne sur la cytolyse hépatique, en général modérée (mais se voyant dans 65 % des cas au stade "foie normal", pratiquement constante par la suite). Nous avons vu que dans l'élévation des transaminases S.G.O.T. surtout chez les malades agités traités par voie intra-musculaire, entrait une part de transaminases d'origine musculaire.

3°) *L'insuffisance hépatique.*

Ce n'est que chez les cirrhotiques que les dosages de transferrine et d'albumine prennent une valeur de test d'insuffisance hépatique.

C. LES TESTS NON UNIVOQUES.

1°) Les γ -GT.

La γ -GT est élevée chez les alcooliques, ceci étant probablement dû à un phénomène d'induction enzymatique par l'alcool. D'autre part, l'élévation de la γ -GT a été notée dans la plupart des hépatopathies en particulier dans les rétentions biliaires.

2°) Le rapport IgA/T.

Ce rapport ne peut avoir une signification univoque puisque le numérateur est un test signifiant probablement l'inflammation du parenchyme hépatique alors que le dénominateur signe soit simplement l'éthylisme, soit l'insuffisance hépatique due à cet éthylisme. L'IgA et la transferrine varient de façon indépendante l'une de l'autre.

D. INTERET DES DIFFERENTS TESTS DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE DE L'ETHYLISME.

1°) Le V.G.M.

L'intérêt du dosage du V.G.M. semble primordial puisqu'il s'agit là, d'un test d'application pratique facile, peu coûteux, et qui est perturbé chez l'éthylique quel que soit le stade anatomique dans plus de 70 % des cas.

2°) Le rapport IgA/T

Le rapport IgA/T est augmenté dans notre expérience dans plus de 40 % des cas dès le stade "foie normal". Mais il faut rappeler le rôle important que semble jouer, du moins aux stades précoces la dénutrition dans les modifications de ce rapport. Un régime normal pourra parfois, en quelques semaines, normaliser ce rapport évident ainsi de porter un pronostic péjoratif erroné. Ce rapport IgA/T est d'autre part, modifié chez les malades présentant un ictère.

3°) Les γ -GT

Les γ -GT sont elles aussi, précocément perturbées, chez les éthyliques mais on peut leur reprocher leur manque de spécificité. Le test de décroissance des γ -GT après le sevrage chez l'alcoolique semble beaucoup plus intéressant.

E. INTERET DES DIFFERENTS TESTS DANS LE DIAGNOSTIC DU RETENTISSEMENT HEPATIQUE PRECOCE DE L'ALCOOLISME.

1°) B.S.P. et rapport IgA/T.

La B.S.P. surtout, quoique de réalisation pratique moins simple que le rapport IgA/T, donne chez un alcoolique des renseignements de valeur sur l'atteinte hépatique, alors que le rapport IgA/T est d'interprétation plus délicate. Le taux de B.S.P. est, en effet perturbé chez 5 % seulement des éthyliques à "foie normal", ce taux croissant régulièrement pour atteindre

94 % chez les éthyliques présentant une cirrhose non décompensée.

2°) *Les IgA et les γ -globulines.*

L'augmentation des IgA chez les éthyliques signe un état inflammatoire dont la spécificité hépatique n'est pas démontrée de façon absolue et dont les facteurs de modifications sont mal connus.

Il faut noter cependant que, bien que l'on ne puisse sur le plan individuel tirer des conclusions formelles, l'élévation du taux des IgA est d'autant plus marquée que les lésions hépatiques sont plus graves. Le dosage des IgA apparaît comme un test plus sensible que le dosage des γ -globulines peu perturbées dans les stades précoces de l'atteinte hépatique.

3°) *Transferrine et albumine*

Le taux de transferrine et d'albumine chez les éthyliques semble être aux stades précoces surtout, le témoin d'un retentissement nutritionnel, ce n'est qu'au stade de cirrhose compensée ou décompensée que leur dosage reprend toute sa valeur pronostic.

4°) *Les transaminases.*

Les modifications du taux des transaminases signent l'existence de la cytolyse hépatique, la persistance d'une cytolyse malgré l'arrêt de l'intoxication, est en faveur d'un processus auto-entretenu.

F. CONCLUSION.

Il semble donc que la mesure du V.G.M. soit actuellement, le test de choix pour le dépistage des buveurs excessifs, tant du fait de sa facilité d'emploi sur le plan technique que du fait de la fréquence et la précocité de ses modifications chez l'alcoolique chronique ; le test de décroissance de la γ -GT demandant au moins deux dosages, donne aussi des résultats intéressants.

La B.S.P. reste le meilleur test traduisant l'atteinte hépatique, d'application pratique cependant plus difficile que le rapport IgA/T dont la signification reste mal connue. Le dosage des IgA dont l'élévation est d'autant plus marquée que les lésions hépatiques sont plus graves, présente un intérêt certain bien que les raisons des modifications des IgA soient mal connues.

Les transaminases signant la cytolyse sont les témoins de l'action toxique de l'alcool sur les cellules hépatiques.

Les modifications de l'albumine et de la transferrine traduisent plutôt le retentissement nutritionnel de l'éthylisme avant d'être au stade de cirrhose compensée et surtout décompensée le signe de la déchéance hépatique.

V. PLACE DU DIAGNOSTIC CLINIQUE DANS LE DEPISTAGE DES ALCOOLIQUES.

Après avoir discuté l'intérêt des différents tests biologiques de dépistage de l'alcoolisme et d'atteinte hépatique précoce, il nous semble intéressant de voir quelle place garde l'examen clinique dans le dépistage des consommateurs excessifs d'alcool.

Nous rappellerons les principes d'établissement d'un test purement clinique permettant le dépistage des buveurs excessifs sans que l'on puisse, à priori, juger de l'état hépatique : la grille de LEGO dont l'intérêt est ainsi défini par son auteur : (99) "pour dépister, le plus précocément possible, l'éthylisme chronique, il convient de substituer, à l'impression globale grossière dont on se satisfait le plus souvent, une analyse méthodique et systématique visant à rechercher certains signes classiques de l'alcoolisme chronique selon un programme rigoureusement établi sous la forme d'une grille.

Cette grille constitue un test clinique simple, économique, rapide, exact, sensible et comparable ne traumatisant ni physiquement, ni psychologiquement le malade.

Ce test doit permettre à tout médecin de dépister l'éthylisme chronique chez un grand nombre de sujets avant qu'ils ne tombent dans une alcoolémie secondaire difficile à traiter avec un succès durable".

Sur le plan pratique, la grille de LEGO est reproduite sous le tableau XXX .

Tableau N° XXX : Grille de LEGO

SIGNES D'ASPECT			TREMBLEMENTS		
V Visage	C Conjonctives	L Langue	B Bouche	L Langue	E Extrémités
TROUBLES SUBJECTIFS			Foie	Poids Taille	Tension Artérielle
Nerveux	Digestifs	Moteurs			
		PA*			

* polyaccidenté

Les signes d'aspect et de tremblement sont qualifiés de signes cardinaux.

A. LES SIGNES D'ASPECT.

On convient de noter :

- 1 point la disparition d'éléments normaux
- 2 points les modifications de la teinte du fond
- 1 à 2 points la présence d'éléments surajoutés
- tout signe absent est coté 0

Le regard de l'observateur suivra à trois reprises successives un parcours toujours identique à droite puis à gauche : visage conjonctive langue.

1°) au niveau du visage, on remarque :

- la disparition de la fraîcheur de la peau en certaines zones.
- elle fait ensuite place à une teinte de fond délavée ou bien à une coloration jaunâtre, grise ou rougeâtre.
- enfin apparaissent des éléments surajoutés principalement vasculaires, localisés aux pommettes, aux oreilles, sur les ailes du nez.

2°) au niveau des conjonctives, on remarque :

- la disparition éventuelle du brillant nacré normal de la conjonctive,
- il est remplacé par l'apparition d'une teinte jaunâtre ou gris terne.
- apparaissent enfin certains éléments surajoutés : stries vasculaires, suffusions sanguines, taches de formes et de dimensions variables. La paupière pouvant présenter un épaissement, un oedème marqué avec rétrécissement de la fente palpébrale.

3°) la langue

- on recherche d'abord l'éventuelle disparition de l'humidité normale de la langue
- elle peut être remplacée par l'apparition d'une sécheresse plus ou moins accentuée, une teinte anormale, une irrégularité des bords,
- on pourra constater l'existence d'éléments surajoutés tels qu'enduits blanchâtres, zones décapillées, éléments vasculaires.

B. LES TREMBLEMENTS.

Le tremblement de la bouche est observé, le malade émettant la voyelle A. Au niveau de la langue on peut observer des fibrillations légères, des reptations, des mouvements de va et vient... On recherche enfin le tremblement des extrémités.

Il faut noter la possibilité d'une discordance apparente des signes d'aspect et des tremblements. Le sujet ayant pris sa dose d'équilibre présente des tremblements minimes.

Pour la cotation des tremblements on retient l'étendue de tremblement :

- s'il est discret on cotera : 0 ou 1
- s'il est plus important : 2 ou 3
- dans le cas d'un tremblement très fort, on cotera : 4 ou 5.

C. LA DEUXIEME LIGNE DE LA GRILLE COTEE.

Elle comporte deux groupes de données.

Tout d'abord, les troubles subjectifs nerveux, digestifs et moteurs. Les troubles nerveux sont représentés par les insomnies, cauchemars, maladroites professionnelles, instabilité, sens moral obscurci. Les troubles digestifs sont les pituites matinales, brûlures gastriques, troubles intestinaux, inappétence, soif inextinguible. Les troubles moteurs sont les crampes nocturnes, douleurs musculaires des membres inférieurs, fatigabilité inhabituelle... LEGO insiste sur la fréquence des polyaccidentés puisque sur 100 polyaccidentés on compte 60 éthyliques.

Deuxième groupe de données : le poids, le foie et la tension artérielle. Le poids est intéressant à connaître par rapport à la taille (diagonale dans la case des poids). La taille du foie est mesurée par la percussion, et exprimée en travers de doigts. Ces données sont consignées dans la case foie, divisée par une diagonale qui représente le rebord costal. La consistance du foie est notée par Normal, Ferme ou Dur. Enfin la tension artérielle est notée car LE CLAINCHE et LEGO ont montré qu'un polyaccidenté, obèse, hypertendu est un éthylique dans plus de 50 % des cas. L'auteur fait remarquer qu'il existe d'autres signes qui ne sont pas représentés dans la grille comme : le signe ROMBERG, la tachycardie, la baisse de l'acuité visuelle, l'odeur de l'haleine, la consommation excessive.

D. INTERPRETATION DE LA GRILLE COTEE .

1°) si tous les signes cardinaux sont élevés, l'intoxication sera confirmée par les examens complémentaires.

2°) si deux ou trois signes cardinaux sont faiblement positifs, le sujet doit être surveillé.

3°) si un seul signe cardinal ou complémentaire est élevé, on ne lui accorde, pour l'instant aucune signification particulière.

4°) si la grille est totalement négative, il n'existe pas d'imprégnation clinique décelable.

En somme, si une grille fortement positive conduit au diagnostic positif d'une imprégnation éthylique, il faut renouveler les grilles pour confirmer l'intoxication.

On peut faire quelques remarques à propos de la place de la grille de LEGO par rapport à l'examen clinique. Tout d'abord, l'examen clinique banal ne laissera pas passer l'un des signes cardinaux (signe d'aspect ou tremblement) si celui-ci est évident. Il semble, par contre, que la recherche de ces signes au début, comme la disparition de la fraîcheur de la peau, la disparition du brillant de la conjonctive... demande une certaine expérience. La grille de LEGO et c'est là son intérêt, apporte surtout une systématisation de ce que l'on recherche au cours d'un examen clinique banal. D'autre part, elle présente un intérêt notable chez les malades que l'on suit, permettant de se faire une idée sur la persistance ou non de l'éthylisme.

Nous n'avons pas étudié nos malades sur le plan clinique mais MOTTE dans sa thèse étudiant le dépistage de la consommation excessive d'alcool dans une population hospitalière par la méthode de LEGO et le test de décroissance des γ -GT constate que ce ne sont pas les mêmes sujets qui sont dépistés par la grille et les γ -GT.

En effet, "parmi les 47 hommes classés comme alcooliques, 30 % sont dépistés uniquement par la grille et 13 % uniquement par la γ -GT. La concordance des deux méthodes qui concerne 57 % des sujets dépistés est statistiquement très significative mais le pourcentage de discordance n'est pas négligeable en pratique quotidienne ; chez les femmes, la concordance est moins bonne tout en restant significative".

Il semble donc que l'examen clinique, même conduit de façon minutieuse comme avec la grille de LEGO, soit insuffisant pour le dépistage des buveurs excessifs.

Il nous semble préférable, dans la recherche des alcooliques, plutôt que d'orienter les examens selon le résultat de l'examen clinique qui, par ailleurs, garde son intérêt, de pratiquer de façon systématique, quelques tests biologiques simples et peu coûteux, en particulier mesure du V.G.M., une numération formule étant pratiquée chez tout malade hospitalisé.

CONCLUSIONS

Notre étude, à propos de 127 dossiers, comporte pour chaque malade un bilan enzymatique effectué pendant plusieurs jours de suite, la mesure du volume globulaire moyen, le rapport IgA/transferrine, une laparoscopie et une biopsie hépatique.

Il en résulte que la mesure du volume globulaire moyen, méthode simple, paraît le meilleur examen actuel de dépistage de la consommation habituelle d'alcool.

La mesure du taux de la gamma GT présente une valeur comparable, peut être un peu moins fidèle. De plus, le test de décroissance de cette enzyme considérée comme très fidèle, est d'une utilisation moins aisée.

L'élévation des transaminases, surtout S.G.O.T., est fréquente. Elle paraît indiquer une souffrance des cellules hépatiques (cytolyse à minima).

Le dosage des IgA et le rapport IgA/transferrine sont modifiés dès les stades précoces du retentissement hépatique. Ils présentent surtout une valeur pronostique.

L'élimination de la B.S.P. reste le meilleur test de retentissement hépatique au stade précoce des cirrhoses éthyliques.

Sur le plan du dépistage de l'alcoolisme et de la surveillance après sevrage, l'étude clinique reste fondamentale. Mais la mesure du Volume globulaire moyen, éventuellement associée au dosage de la Gamma GT ou des transaminases S.G.O.T. apporte un élément objectif supplémentaire très important.

Le Président de la Thèse :

Professeur TOLOT

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE

B. SALLE

Vu et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 15 Avril 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1. **ALBOT G., LUNEL J., PARTURIER-ALBOT M., VEYNES R., BOISSON J.**
La stéatose hépatique et son évolution.
La vie médicale, 1967, 48, 1185-1201.
2. **ALBOT G., PARTURIER-ALBOT M., JEAN G.**
Les lésions ultrastructurales des hépatites alcooliques subaiguës et leur signification.
Ann. Med. Interne, 1969, 120, 8-9. 555-560.
3. **ARON E., VARGUES R., WEIL J.D., LAMY J.N.**
L'électrophorèse en gel de polyacrylamide. Son intérêt en hépatologie et particulièrement dans les cirrhoses.
Arch. Mal. App. Dig., 1969, 58, 1, 2, 41-50
4. **ARON E., VARGUES R., WEIL J.D., LAMY J.M.**
L'électrophorèse des protéines sériques sur gel de polyacrylamide.
Presse. Med., 1970, 78, 7, 331-332.
5. **ARON E., LAMY J.N., Mme LAMY J.N., WEIL J.D.**
Le dépistage de la cirrhose alcoolique du foie par le dosage immunologique des IgA et de la transferrine.
Presse Méd., 1971, 79, 357-358.
6. **ARON E., LAMY J.N., WEIL J.D.**
Le diagnostic précoce de la cirrhose alcoolique du foie.
Ann. Gastroenterol. Hepat., 1973, 9, 1-17.
7. **ARVIDSON G., BORGSTROM B.**
Studies in choline deficiency. Fate of injected 1 - C 14 Palmitic acid and fatty acid spectra in fasting and refed rats.
Proc. of Soc. Ex, Biol. Med., 1963, 112, 676.
8. **AUZEPY P., BOIVIN P., FAUVERT R.**
Le syndrome de cytolyse hépatique.
Rev. Int. Hepatol., 1960, 10, 3, 483-577.
9. **BAUMANN P., ESCHER S., RICHTERICH R.**
Schweiz Z. Sportmed., 1962, 10, 33.
10. **BEL A., CHRAIM Y., KARLIN R., GIRARD M.**
L'activité folique sanguine au cours des cirrhoses et chez l'alcoolique chronique.
J. Med. Lyon, 1971, 52, 471-482.

11. **BELAICHE S., COMPAIN P., CHAPUT J.C., BUFFET C., MARTIN E.**
Comparaison entre l'efficacité de la laparoscopie et de la ponction biopsie dirigée à l'aiguille de MENGHINI dans le diagnostic de la cirrhose du foie.
Sem. Hop. Paris, 1976, 52, 12, 751-756.
12. **BERTHET P.**
Corrélations anatomo-clinico-biologiques chez 159 éthyliques chroniques.
Essai d'application au diagnostic précoce de la cirrhose hépatique éthylique.
Thèse Lyon, 1973, n° 332.
13. **BERTRAND J.L.M.**
La stéatose éthylique du foie - étude clinique - analyse chromatographique de la ponction biopsie hépatique chez l'homme.
Thèse Lyon, 1970, n° 94.
14. **BERTRAND J.L.M.**
Physiopathologie des stéatoses éthyliques.
Lyon Médical, 1972, 227, 2, 123-138.
15. **BERTRAND J.L.M., BRETTE R.**
Métabolisme intrahépatique de l'alcool.
Lyon Médical, 1972, 227, 2, 111-115.
16. **BERTRAND L., MICHEL H.**
La nécrose alcoolique du foie.
Revue Prat., 1968, 18, 15, 2323-2330.
17. **BERTRAND L., ARNEFAUX S.**
Valeur de la gamma GT dans les maladies du foie et des voies biliaires.
Ann. Med. Int., 1973, 124, 173-180.
18. **BEST C.H., HERSCHEY J.M., HUNTSMAN M.E.**
The effect of lecithine on fat deposition in the liver of the normal rat.
J. Physiol., 1932, 75, 56.
19. **BEST C.H., HUNTSMAN M.E.**
The effects of the components of lecithine upon deposition of fat in the liver.
J. Physiol., 1932, 75, 405.
20. **BEST C.H., HARTROFT W.S., LUCAS C.C.**
Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline.
Br. Med. J., 1949, 2, 1001-1006.
21. **BIANCO A., JOLIFFE N.**
The anemia of alcoholics addicts. Observations as to the role of liver disease, achlorhydria, nutritional factors and alcohol on this production.
Am. H. Med. Sci., 1938, 196, 414-420.

22. **BINGHAM J.R.**
The macrocytosis of hepatic disease. Thin macrocytosis.
Blood, 1959, 14, 694-707.
23. **BIRSCHBACH H.R., HARISUNATA U., ZIMMERMAN H.J.**
Alcoholic steatonecrosis. II. Prospective study of prevalence of Mallory bodies in biopsy specimens and comparison of severity of hepatic disease in patients with and without this histological feature.
Gastroenterology, 1974, 66, 1195-1202.
24. **BOIVIN P.**
Quelques aspects de la biologie du foie alcoolique en dehors de la cirrhose.
Rev. Int. Hepatol., 1968, 18, 243-264.
25. **BOONE D.J., ROUTH J.I., SCHRANTZ R.**
 γ -glutamyl transpeptidase and 5' nucleotidase. Comparison as diagnostics for hepatic disease.
Am. J. Clin. Pathol., 1974, 61, 321-327.
26. **BOQUIEN Y., BERNARD S., BLAIN C., LEBODIC L.**
La fiche réticuloendothéliale de SANDOR dans la cirrhose du foie. Comparaison avec les autres éléments du diagnostic.
Sem. Hop. Fran., 1966, 42, 31, 1373-1377.
27. **BOTHWELL T.H., SEFTEL H., JACOBS P., TORRANCE S.O., BAUMSLAG N.**
Iron overload in Bantu subjects ; studies on the availability of iron in Bantu beer.
Am. J. Clin. Nutrition, 1964, 14, 47.
28. **BRAUSTEIN H.**
Needle biopsy of the liver in cirrhosis.
Arch. Path., 1956, 62, 87-95.
29. **BROCK J.F.**
Survey of the world situation on Kwashiorkor.
Ann. New-York Acad. Sc., 1954, 57, 696.
30. **BRUIGUERA M., TERES J., RODES J., BORDES J.M.**
Stéatose hépatique massive.
Rev. Clin. Esp., 1971, 122, 135-140.
31. **BRUGUERA M., BORDAS J.M., MAS P., RODES J.**
Comparison of the accuracy of peritoneoscopy and liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis.
GUT., 1974, 15, 799-800.

32. **BUFFET C., CHAPUT J.C., ALBUISSON F., SUBTIL E., ETIENNE J.P.**
La macrocytose dans l'hépatite alcoolique chronique histologiquement prouvée.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1975, 64, 309-315.
33. **BUGE A., AUTISSIER P., ESCOUROLLE R., MARTIN M., RANCUREL G., BOURDARIAS H.**
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1967, 118, 6, 615-623.
34. **BURROWS S., FELDMAN W., Mc BRIDE F.**
Serum gamma - glutamyl transpeptidase. Evaluation in screening of hospitalized patients.
Am. J. Clin. Pathol., 1975, 64, 311-314.
35. **CABAUD P., LEEPER P., WROBLEWSKI F.**
Colorimetric measurement of serum glutamic oxaloacetic transaminases.
Am. J. Clin. Path., 1956, 26, 1101.
36. **CACHERA R., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S.**
Evolution des stéatoses alcooliques du foie contrôlée par les ponctions-biopsies.
Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 3515-3531.
37. **CACHIN M., GALIAN P., GOUFFIER E.**
L'hépatite alcoolique aiguë.
Ann. Med. Int., 1971, 122, 10, 987-993.
38. **CADRAT.**
Etude laparoscopie de 220 cirrhoses du foie. Confrontation avec les signes cliniques, biologiques et histologiques.
Rev. Med. Toulouse, 1967, III, 7, 549-553.
39. **CHEY W.Y., KOSAY S., SIPLET H., LURBER S.H.**
Observations on hepatic histology and fonction in alcoholic dogs.
Am. J. Dig. Dis., 1971, 16, 9, 825-838.
40. **CHRISTOFFERSEN P., EGHOSE K., JUHL E.**
Mallory bodies in liver biopsies from chronic alcoholics. A comparative morphological, biochemical and clinical study of two groups of chronic alcoholics with and without mallory bodies.
Scand. J. Gastroenterol., 1973, 8, 341-346.
41. **CHUNG W.K., MOON S.K., GERSHOW R.K., PRINCE A.N., POPPER H.**
Anicteric hepatitis in Korea. II. Serial histologic studies.
Arch. Int. Med., 1964, 113, 535.

42. **CLERMONT R.S., PELLETIER G., DESROCHERS-GAUTHIER S.**
L'alcoolique en milieu psychiatrique - caractéristiques cliniques, diététiques, biologiques et histologiques en relation avec l'injection d'alcool.
Rev. Franç. Gastro-Enterol. 1965, 116, 7-20.
43. **CONNOR C.L., CHAIKOFF I.L.**
Production of cirrhosis in fatty livers with alcohol.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1938, 39, 356.
44. **COOK G.C., HUTT M.S.R.**
The liver after Kwashiorkor.
Brit. Med. J., 1967, 3, 454.
45. **COSTE T., GOUFFIER E., PARAFA.**
Les troubles hématologiques de l'alcoolisme aigu. Etude de 27 alcooliques chroniques hospitalisés en état d'ivresse.
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 2427-2432.
46. **DAFT F.S., SEBRELL W.H., LILLIE R.D.**
Prevention by cystine of methionine of hemorrhage and necrosis in the liver in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1942, 50, 1.
47. **DAVIES J.N.P.**
The pathology of dietary liver disease in tropical Africa.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1954, 57, 714.
48. **DENIS J., CORCOS A.**
Sur un cas de neuromyopathie alcoolique atypique.
Sem. Hop. Paris, 1976, 52, 20, 1239-1242.
49. **DE PRADO ISLA L.M., ARTIGAS L.**
Variaciones de la inmunoglobulina IgA y transferrina en la hapatopatic alcoholica.
Pres. Med. Argent., 1972, 59, 835.
50. **DERMER B.**
Valeur du dosage des immunoglobulines A - de la transferrine et du rapport immunoglobulines A / transferrine dans le diagnostic précoce de l'alcoolisme.
Thèse Médecine Lyon, 1975, n° 49.
51. **DI LUZIO N.R.**
Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of the ethanol induced fatty liver.
Fed. Proceed., 1967, 26, 1436-1442.
52. **DREYFUS J.C., SCHAPIRA G., RESNAIS J., SCEBAT L.**
La créatine-kinase sérique dans le diagnostic de l'infarctus myocardique.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol., 1960, 5, 386.

53. DU VIGNEAUD, COHN

The utilization of the methyl group of methionine in the biological synthesis of choline and creatinine.

J. Biol. Chim., 1951, 140, 625.

54. EDMONDSON H.A., PETER R.L., REYNOLDS T.B.

Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic.
A recognizable syndrome.

Ann. Int. Med., 1963, 59, 646-673

55. EKBOM K., HED R., KIRSTEINT L., ASTROM K.G.

Muscular affections in chronic alcoholism.

Arch. Neurol. (Chic.) 1964, 10, 449.

56. FARBER E., SHULL K.M., VILLA-TREVINO S., LOMBARDI B., THOMAS M.

Biochemical pathology of acute hepatic adenosinetriphosphate deficiency.

Nature, 1964, 203, 34.

57. FLEISCHER G.A., WAKIM K.G.

Transaminase in canine serum and cerebrospinal fluid tetrachloride poisoning and injection of transaminases concentrates.

Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1956, 31, 640.

58. FORBES J.C., PERRERSON O.M., RUDOLPH R.A.

Effect of a diet deficient in lipotropic factor on the lipoproteins of rat serum.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, 118, 59.

59. FORSANDER O.A., RAIHA N.C.R.

Alkoholoxydation und bildung von acetacetat in normaler und glykogenarmer intakter rattenleber.

Hoppe Seyler's physiol. Chem., 1958, 312, 243-248.

60. FORSANDER O.A., RAIHA N.C.R.

Metabolites produced in liver during alcohol oxydation.

J. Biol. Chem., 1960, 235, 34-39.

61. FREINKEL N., ARKY R.A.

Effects of alcohol on carbohydrate metabolism in man.

Psycho. Sem. Med., 1966, 28, 551-563.

62. FRUCHART J.C., JAILLARD J., SEZILLE G., PARIS J.C., RAULT C., DEBUIRE B.

Le rapport IgA/transferrine dans les cirrhoses du foie. Signification diagnostique et pronostique.

Press. Med. 1974, 3, 1751-1752.

63. **GAJDOS A.**
Le métabolisme de l'éthanol. I. Oxydation hépatique de l'éthanol. Son effet biochimique sur le foie.
Ann. Biol. Clin., 1974, 32, 405-411.
64. **GALAMBOS J.T., ASADA M.**
Liver disease, hepatic alcohol dehydrogenase activity and alcohol metabolism in the human.
Gastroenterology, 1963, 45, 67-72.
65. **GALAMBOS J.T.**
Natural history of alcoholic hepatitis. III. Histological changes.
Gastroenterology, 1972, 63, 6, 1026-1035.
66. **GERBER M.A., POPPER H.**
Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis.
Hum. Pathol., 1972, 3, 199-207.
67. **GOLDBERG D.M., MARTIN J.V.**
Role of γ -glutamyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease.
Digestion, 1975, 12, 232-246.
68. **GOPALAN C.**
Aflatoxin and liver disease. Presented at the American Association for the Study of Liver Disease.
Chicago, November, 1966.
69. **GRIFFATON G., LOWY R.**
Oxydation de l'éthanol par un système peroxydasique dans des homogénats de foie provenant de rats ayant reçu une injection intrapéritonéale d'éthanol.
C.R. Séances, Soc. Biol., 1962, 156, 1982-1987.
70. **HAINES D.S.M.**
The effects of choline deficiency and choline refeeding upon the metabolism of plasma and liver lipids.
Can. J. of Biol. Chemistry, 1966, 44, 45.
71. **HARTROFT W.S., PORTA E.A.**
Alcohol, diet and experimental injury.
Canad. J. Physiol. Pharmacol., 1968, 46, 463.
72. **HARTROFT W.S.**
Nutritional factors in the pathogenesis of alcoholic fatty liver.
In W. GEROK, K. SICKINGER, H. HENNEKEUSER, Alkohol und Leber, Stuttgart et New-York, 1971, Schattauer.

73. **HASSINEN E.I., YIIKARI R.H.**
Mixed function oxydase and ethanol metabolism in perfused rat liver.
Science, 1972, 176, 1435-1437.
74. **HECHT Y., CHEVREL B., CAROLI J.**
Les hépatites alcooliques subaiguës malignes.
R.M.F. 1969, 44, 5, 236-246.
75. **HECHT Y., CHEVREL B.**
Les stéatoses hépatiques.
J.B. BAILLIERE, éditeurs, 1975,
76. **HED R.**
Clinical studies in chronic alcoholism. IV. Studies on serum transaminases activity in chronic alcoholism.
Acta. Med. Scand. 1959, 165, 161.
77. **HED R., LUNDMARK C., FAHLGREN H., ORELL S.**
Acute muscular syndrome in chronic alcoholism.
Acta Med. Scand. 1962, 171, 5, 585-599.
78. **HENLEY K.S., WIGGNINS H.S., POLLARD H.M.**
The effect of oral ethanol on the hepatic glutamic-pyruvic transaminase activity in the rat.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 710.
79. **HERBERT V., ZALUSKY R., DAVIDSON C.S.**
Correlation of folate deficiency with alcoholism and associated macrocytosis, anemia and liver disease.
Ann. Intern. Med., 1963, 58, 977-988.
80. **HERSHEY J.M., SOSKIN S.**
Substitution of lecithin for raw pancreas in the diet of depancreatined dog.
Am. J. of Physiol., 1931, 98, 74.
81. **HIMSWORTH H.P.**
The liver and its diseases.
Cambridge, 1950, Harward University Press.
82. **HOFFBAUER F.W., ZAKI F.G.**
Choline deficiency in rat and baboon compared.
Arch. Path., 1965, 19, 364.
83. **HOYUMPA A.M., GREENE H.L., DUNN G.D., SCHENKER S.**
Progress report : fatty liver. Biochemical and clinical considerations.
Am. J. Dis., 1975, 20, 12, 1142-1170.

84. **ISSELBACHER K.J., CARTER E.A.**
Ethanol oxidation by liver microsomes : evidence against a separate and distinct enzyme system.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1970, 39, 530-537.
85. **JORDO L., OLSSON R., SCHERSTEN T.**
Effect of a long term administration of different alcoholic beverages to rats on liver lipid metabolism and bile acid conjugation.
Digestion, 1974, 11, 183-193.
86. **KALANT H., KHANA M.J., ENDRENYI L.**
Effect of pyrazole on ethanol metabolism in ethanol tolerant rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol., 1975, 53, 416-422;
87. **KLEPPING C., MICHIELS R., VILLAND J., CARLI H.**
Hepatite alcoolique aiguë.
Rev. Franc. gastroenterol., 1973, 87, 5-13.
88. **KONTTINEN A., HARTEL G., LOUHISA A.**
Multiple serum enzyme analyses in chronic alcoholism.
Acta Med. Scand., 1970, 188, 257-264.
89. **LAFAIR J.S., MYERSON R.M.**
Alcoholic myopathy with special reference to the signifiante of creative phosphokinase.
ARch. Intern. Med., 1968, 122, 417-422.
90. **LAMY J.**
Contrôle de l'évolution et dépistage de la cirrhose alcoolique par le dosage de certaines protéines sériques.
Thèse pour le Doctorat en Pharmacie, Tours, 1972,
91. **LAMY J., ARON E., Mme LAMY J., MARTIN J.C., WEILL J.**
Reversibilité des signes biologiques de cirrhose chez l'alcoolique chronique à la suite du sevrage.
Clin. Chim. Acta., 1973, 40, 189-193.
92. **LAMY J., BAGLIN M.C., FERRANT J.P., WEILL J.**
Diminution de la gammaglutamyl transpeptidase sérique des éthyliques à la suite du sevrage.
Clin. Chim. Acta., 1974, 56, 169-173.
93. **LAMY J., BAGLIN M.C., ARON E., WEILL J.**
Diminution de la gammaglutamyl transpeptidase sérique des cirrhotiques à la suite du sevrage.
Clin. Chim. Acta., 1975, 60. 97-101.

94. LAMY J., ARON E., FERRANT J.P., WEILL J.
Le bilan alcoololo-hépatique au cours de la surveillance et du dépistage des éthyliques.
Ann. Gastroenterol. Hepatol., 1975, 11 (4) 291-298.
95. LAMY J., BAGLIN M.C., WEILL J., ARON E.
Gammaglutamyl transpeptidase sérique et alcoolisme. Diagnostic et contrôle du sevrage.
Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 487-490.
96. LANE B.P., LIEBER C.S.
Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol with adequate diets.
Am. J. Pathol., 1966, 49, 593-603.
97. LEEVY C.M.
3ème meeting of the I.S.A.L. Tokyo-Kyoto, 1966.
Lancet, 1966, 4, 853.
98. LEEVY R.I., LEES R.S., FREDERICKSON D.S.
The nature of Pré-beta lipoproteins.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 63
99. LEGO P.M.
Le dépistage précoce de l'alcoolisme.
Press. Ped., 1968, 76, 12, 579-580.
100. LEGRAND M.
La stéatose hépatique alcoolique. Correlations anatomiques, cliniques et biologiques.
A propos de 28 observations.
Thèse Médecine, Lyon, 1975, n° 283.
101. LELBACH W.K.
Leberschaden bei Chronischem Alkoholismus.
Acta Hepatosplenol. (Stuttg.), 1967, 14, 9-39.
102. LIEBER C.S., JONES D.P., MENDELSON J., DE CARLY L.M.
Fatty liver, hyperlipemia and hyperuricemia produced by prolonged alcohol consumption, despite adequate dietary intake.
Trans. Ass. Am. Physicians, 1963, 76, 289.
103. LIEBER C.S., JONES D.P.
Effect of prolonged ethanol intake : production of fatty liver despite adequate diets.
J. Clin. Invest., 1965, 44, 1009.

104. **LIEBER C.S.**
Chronic alcoholic hepatic injury in experimental animals and man : biochemical pathways and nutritional factors.
Fed. Proc., 1967, 26, 1443.
105. **LIEBER C.S., LEFEVRE A., SPRITZ N.**
Difference in hepatic metabolism of long and medium chain fatty acids : the role of fatty acid chain length in the production of the alcoholic fatty liver.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1451-1460.
106. **LIEBER C.S., DE CARLI L M.**
Ethanol oxidation by hepatic microsomes : adaptive increase after ethanol feeding.
Science, 1968, 162, 917-918.
107. **LIEBER C.S.**
New pathway of ethanol metabolism in the liver.
Gastroenterology, 1970, 59, 930-937.
108. **LIEBER C.S., RUBIN E., DE CARLI L.M.**
Hepatic microsomal ethanol oxidizing system (M.E.O.S.) : differentiation from alcohol deshydrogenase and M.A.D.P.H. oxidase.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1970, 40, 858-865.
109. **LIEBER C.S., DE CARLI L.M.**
Hepatic microsomal ethanol oxidizing system : in vitro characteristics and adaptive properties in vivo.
J. Biol. Chem., 1970, 245, 2505-2512.
110. **LIEBER C.S., DE CARLI L.M.**
Effect of drug administration on the activity of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system.
Life Sci., 1970 a, 9, 267.
111. **LIEBER C.S., DE CARLI L.M.**
Reduced nicotinamide adenine denucleotide phosphate oxydase : activity enhanced by ethanol consumption.
Science, 1970 d, 170, 78.
112. **LIEBER C.S., RUBIN E., DE CARLI L.M., JOLY J.G.**
Etude des effets morphologiques et métaboliques de l'alcool sur le foie.
R.M.F. 1971, 46, 6, 233-254.
113. **LIEBER C.S., DE CARLI L.M.**
The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system (M.E.O.S.) for ethanol metabolism in vivo.
J. Pharmacol. Exp. Therm. 1972, 181, 2, 279-287.

114. **LIEBER C.S.**
Progress in hepatology : hepatic and metabolic effects of alcohol (1966 to 1973).
Gastroenterology, 1973, 65, 5, 821-846.
115. **LIEBER C.S.**
Liver adaptation and injury in alcoholism.
N. Engl. J. Med., 1973, 288, 356-362.
116. **LIEBER C.S.**
Alcohol and malnutrition in the pathogenesis of liver disease.
J.A.M.A. 1975, 233, 10, 1077-1082.
117. **LUNDQUIST F., SWENDEN I., PETERSEN P.H.**
The metabolism of ethanol in rat liver suspensions.
Biochem. J., 1973, 86, 119-124.
118. **MADSEN S., BANG N.U., IVERSEN K.**
Serum glutamic oxalo-acetic transaminase activity in hepatitis and biliary diseases.
Nordisk Med., 1957, 58, 1008.
119. **MAGEE P.N.**
Plant toxins and human disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 1966, 59, 751.
120. **MALLORY F.B.**
Cirrhosis of the liver : five different types of lesions from which it may arise.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1911, 22, 69-75.
121. **MANCINI G., CARDONARA A.O., HEREMANS J.F.**
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
J. Immunochem. 1965, 2, 235-254.
122. **MANENTI F., CARULLI N., AGNOLUCCI M.T., COPPO M.**
Foie et alcool - résultats de nos recherches.
R.M.F. 1971, 46, 6, 255-231.
123. **MOLANDER D.W., WROBLEWSKI F., LADUE J.S.**
Serum glutamic oxaloacetic transaminase as an index of hepatocellular integrity.
J. Lab. Clin. Med., 1955, 46, 831,
124. **MORIN J., PORTE P.**
Macrocytose erythrocytaire chez les éthyliques.
Nouv. Presse Med., 1976, 5, 5, 273.

125. MOTTE C.

Dépistage systématique de la consommation excessive d'alcool dans une population hospitalière par la méthode de la grille de LEGO et par le test de décroissance de la gammaglutamyl transpeptidase.
Thèse Tours, 1975, n° 27.

126. MYERSON R., LAFAIR J.S.

Alcoholic muscle disease.
Med. Clin. N. Amer., 1970, 54, 3, 723-730.

127. NAKACHE J.P., SALMON D., HECHT Y., NUSINOVICI V., TOUBOUL J.P.

Estimation du degré d'insuffisance hépatocellulaire des cirrhotiques,
Combinaison de 5 épreuves biologiques courantes : étude statistique par la méthode des nuées dynamiques.
Presse Med. 1975, 4, 41, 2950.

128. NANAYANAMURTHI K., TIRUMURTI T.S.

Study of epidemiology of infantile cirrhosis of liver.
Indian J. Pediat., 1939, 6, 85.

129. NIKKILA E.A., OSALA K.

Role of hepatic L- α - glycerophosphate and triglyceride synthesis in production of fatty liver by ethanol.
Prod. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 113, 814-817.

130. NYGREN A.

Serum creatine phosphokinase activity in chronic alcoholism in connection with acute alcohol intoxication.
Acta, Med. Scand., 1966, 179, 623-630.

131. NYGREN A., SUNDBLAD L.

Lactate deshydrogenase isoenzyme patterns in serum and skeletal muscle in intoxicated alcoholics.
Acta, Med. Scand., 1971, 189, 303-307.

132. NYSSSEN M.

La transferrine (étude analytique et physiopathologique).
Thèse Pharmacie, Lyon 1974.

133. ORLOWSKI M., MEISTER A.

Gammaglutamyl nitranitide a new convenient substract for determination and study of L-and D. gammaglutamyl transpeptidases activities.
Bioch. Bioph. Acta., 1963, 73, 679.

134. ORME-JOHNSON W.N., ZIEGLER D.M.

Alcohol mixed fuction oxydase activity of mammalian liver microsomes.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1965, 21, 78-82.

135. **OSHINO N., OSHINO R., CHANCE B.**
The characteristics of the "peroxydatic" reaction of catalase in ethanol oxydation.
Biochem. J., 1973 b, 131, 555-567.
136. **OUDEA M.C., LAUNAY A.N., QUENEHERVES S., OUDEA P.**
The hepatic lesions produces in the rat by chronic alcoholic intoxication.
Histological, ultrastructural and biochemical observations.
Rev. Eur. Et. Clin. Biol., 1970, 15, 748-764.
137. **OUDEA M.C., COLLETTE M., OUDEA P.**
Morphometric study of ultrastructural changes induced in rat liver by chronic alcohol intake.
Am. J. Dig. Dis., 1973, 18, 5, 398-402.
138. **PEQUIGNOT G.**
Enquête par interrogatoire sur les circonstances diététiques de la cirrhose alcoolique en France.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1958, 33, 43.
139. **PERKOFF G.T., DIOSO M.M., BLEISCH V., KLINKERFUSS G.**
A spectrum of myopathy associated with alcoholism - clinical and laboratory features.
Ann. Int. Med., 1967, 67, 481.
140. **PERLMANN, CHAIKOFF.**
Radioactive phosphorus as an indicator of phospholipid metabolism on the mechanism of the action of choline upon the liver of the fatted rat
J. Biol. Chem. 1939, 127, 211.
141. **POPPER H., SCHAFFNER F.**
Stéatosis - mallory's hyaline - cirrhosis ; can their relationships be resolved by un experiment of nature ?
Gastroenterology, 1974, 67, 185-188.
142. **PORTA E.A., HARTROFT W.S., GOMEZ-DUMM C.L.A., KOCK R.O.**
Dietary factors in the progression and regression of hepatics alterations associated with experimental chronic alcoholism.
Fed. Proc., 1967, 5, 1449-1457.
143. **QUIRIN H., JUTZLER G.A., TRAUT R., BAUMAN G.**
Serum transferrin beinchronisch hämodialysierter patienten under kontrollierter diätetischer eiweisszulage.
Klin. Wschr., 1973, 51, 247-248.
144. **REES K.R.**
The mechanism of action of aflatoxim in producing acid liver necrosis.
Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 755.

145. **RIOU J.P., BERTRAND J.L., BRETTE R.**
Etude critique de l'intérêt du dosage des immunoglobines A et de la transferrine dans les cirrhoses éthyliques.
Lyon Med., 1974, 232, 19, 627-634.
146. **ROLLASON J.G.**
Serum gammaglutamyl transpeptidase in relation to alcohol consumption.
Clin. Chim. Acta., 1972, 39, 75-80.
147. **ROSALKI S.B., RAU D.**
Serum gammaglutamyl transpeptidase activity in alcoholism.
Clin. Chim. Acta., 1972, 39, 41-47.
148. **ROSALKI S.B.**
Apport de la détermination de la gammaglutamyl transpeptidase à la séméiologie hépatique.
Boehringer Mannheim, édit., 1974, 139-150.
149. **ROULLET A., ROULLET M.J., DINGEON B.**
Détermination semi-automatique de la gammaglutamyl transpeptidase sérique.
In colloque international. γ -GT. Apport de la détermination de la γ -GT à la séméiologie hépatique.
Boehringer Mannheim, édit., Paris, 1973, 11-22.
150. **ROZENTAL P., BIAVA C., SPENCER H., ZIMMERMAN J.**
Liver morphology and fonction tests in obesity and during total starvation.
Amer. J. Digest. Dis., 1967, 12, 198.
151. **RUBIN E., LIEBER C.S.**
Early fine structural changes in the human liver induced by alcohol.
Gastroenterology, 1967, 52, 1, 1-13.
152. **RUBIN E., LIEBER C.S.**
Malnutrition and liver disease. An overemphasized relationship.
Am. J. of Med., 1968, 45, 1, 1-63.
153. **RUBIN E., LIEBER C.S.**
Alcohol induced hepatic injury in non-alcoholic volunteers.
N. Engl. J. Med., 1968, 278, 869-876.
154. **RUBIN E., LIEBER C.S.**
Hepatic microsomal enzymes in man and rat : induction and inhibition by ethanol.
Science, 1968 b, 162, 690.

155. RUBIN E., BACCHIN P., GANG H., LIEBER C.S.
Induction and inhibition of hepatic microsomal and mitochondrial enzymes by ethanol.
Lab. Invest., 1970 a, 22, 569.
156. RUBIN E., GANG H., MISRA P., LIEBER C.S.
Inhibition of drug metabolism by acute ethanol intoxication : a hepatic microsomal mechanism.
Am. J. Med., 1970 c, 49, 801.
157. RUBIN E., LIEBER C.S.
Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates.
N. England. J. Med., 1974, 290, 128-135.
158. SCHWARTMAN V., JULIEN C.
L'alcool deshydrogenase hépatique chez les alcooliques.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1962, 7, 762-765.
159. SCHWARTZ K.
Introduction : liver necrosis versus fatty liver and cirrhosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1954, 57, 617.
160. SELZER G., PARKER R.G.F.
Senecio poisoning exhibiting as chiari zyndrome. A report of twelve cases.
Am. J. Path., 1951, 27, 885.
161. SHERLOCK S. WALSHE V.
Effect of undernutrition in man on hepatic structure and frunction.
Nature, 1948, 161, 604.
162. SIDRANSKY H., FARBER E.
Liver choline oxydase activity in man and several species of animals.
Arch. Biochem., 1960, 87, 129.
163. SINCLAIR A.J., COLLINS F.D.
Fatty liver in rats deficient essential fatty acids.
Biochem. Bioph. Acta, 1968, 152, 498.
164. SMETANA H.F., HADLEY G.G., SIRSAT S.M.
Infantile cirrhosis. An analytic review of the litterature and a report of 50 cases.
Pediatrics, 1961, 28, 107.
165. STETTEN D
Biological relationship of choline, ethanolamine and related compounds.
J. Biol. Chem., 1941, 140, 143.

166. **SUDIN B., VITTAL M.D.**
Immunoglobulin and autoantibody response in acute and chronic liver disease.
Am. J. Med. 1974, 57, 546-550.
167. **Symposium Nutritional factors and liver disease.**
Schwary K. édit.
Ann. N.Y., Acad. Sc., 1954, 57, 615.
168. **SZASZ G.**
A kinetic photometric method for serum gammaglutamyl transpeptidase.
Clin. Chem., 1969, 15, 124-136.
169. **TESCHKE R., HASUMURA Y., JOLY J.G.**
Microsomal ethanol oxidizing system (5M.E.O.S.) : purification and properties of a rat liver system free of catalase and alcohol deshydrogenase.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 1972, 49, 1187-1193.
170. **THIEDEN H.I.D.**
Ethanol metabolism in the liver.
Acta Pharmacol. Toxicol. (supp.) 1975, 36 (1) 1-51.
171. **THOMAS M., EL GUEDRI H., BERTHAUX N., SCHWARZMAN J., INFANTE R.**
Metabolisme de l'éthanol chez 18 grands alcooliques à foie sain.
Biol. Gastroenterol. (Paris), 1973, 6, 139-149.
172. **THURMAN R.G., LEY H.G., SCHOLZ R.**
Hepatic microsomal ethanol oxidation - Hydrogen peroxide formation and the role of catalase.
Eur. J. Biochem. 1972, 25, 420-430.
173. **TOLOT F., GIRARD D., PELLETIER M., BERNIER E.**
Stéatonécrose inflammatoire du foie alcoolique (hépatite aiguë alcoolique à propos de quatre observations).
J. Med. Lyon, 1974, 55, 421-431.
174. **TOMASZEWSKI N., BUCHOWITZ J.**
Alcoholysis of the endogenous phosphate esters in rats treated with large doses of ethanol.
Biochem. J. 1972, 129, 183.
175. **TONNEL J., PARIS J.C., VOIMENT Y.M., CLAERBOUT J.F., ROGER J., POMMELET P.**
Les hépatites alcooliques.
Lille médical, 1975, 20, 3, 198-204.

176. TOUBOUL J.P., HECHT Y., FENEANT M., VAN BATTEN R.
Apport de la gamma-glutamyl transpeptidase en pathologie pancréatique et hépatobiliaire. Comparaison avec les phosphatases alcalines et la 5' nucléotidase.
M.C.D. 1975, 4, 227-232.
177. TREMOLIERES J., MOSSE A.
Enquête sur le régime alimentaire cirrhogène chez l'homme.
Rev. Int. Hépat., 1955, 5, 1083.
178. UMEDA M.
Cytotoxic effects of the mycotoxines of penicillium islandicum sopp, luteoskysin and chlorine containing peptide on chang's liver cells and hela cells.
Acta Path. Sup., 1964, 14, 373.
179. UNGER K.W., JOHNSON O.
Red blood cell man corpuscular volume : a potential indication of alcohol usage in a working population.
Am. J. Med. Sci., 1974, 267, 5, 282-289.
180. VOLWILER W., JONES C.M., MALLORY T.B.
Criteria for the measurement of results of treatment in fatty cirrhosis.
Gastroenterology, 1948, 11, 164.
181. VON WARTBURG J.P., BETHUNE J.L.
Human liver alcohol-deshydrogenase - Kinetic and physico chemical properties.
Biochem., 1964, 3, 1775-1782.
182. WEBER B.L., FREIMAN I.
The liver in kwashiorkor. A clinical and electron microscopical study.
Arch. Pathol., 1974, 98, 400-408.
183. WESTERFELD W.W., SCHULMAN M.P.
Some biological aspects of the alcohol problem.
Quart. J. Stud. Alcohol., 1959, 20, 439-451.
184. WU A., CHANARIN I., LEVI A.J.
Macrocytosis of chronic alcoholism.
Lancet, 1974, 1, 829-830.
185. YOSHIDA A., HARPER A.C.
Effects of threonin and choline deficiencies on the metabolism of C 14 labelled acetate and plamitate in intact rat.
J. Biol. Chem., 1960, 235, 2586.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	1
II. THEORIES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA TOXICITE HEPATIQUE DE L'ALCOOL	2
A. La théorie nutritionnelle	2
1. La stéatose expérimentale	2
2. Extension à la cirrhose	4
3. Discussion de la théorie nutritionnelle	4
B. Théorie de la toxicité directe de l'alcool	6
1. Le métabolisme intrahépatique de l'alcool	6
2. Conséquences de l'oxydation de l'éthanol sur les différents métabolismes	10
3. Preuves expérimentales de la toxicité hépatique de l'alcool	13
4. Les lésions ultra-structurales des hépa- tocytes au cours de l'alcoolisme	13
C. De la toxicité de l'alcool à la cirrhose	16
D. Conclusion	18
III. CRITERES BIOLOGIQUES DE L'ETHYLISME ET DE L'ATTEINTE HEPATIQUE AU DEBUT	19
A. Malades et Méthodes	19
1. Les malades	19
2. Méthodes	20
B. Les différents critères	23
1. Résultats d'ensemble	23
2. Résultats individuels	61
IV. VALEUR ET SIGNIFICATION DES DIFFERENTS CRITERES BIOLOGIQUES	64
A. Les thèses d'éthylisme	64
1. Le V.G.M.	64
2. La transferrine et l'albumine	64
B. Les thèses de retentissement hépatique	64
1. Inflammation ,	64
2. Cytolyse	64
3. Insuffisance hépatique	64

C. Les tests non univoques	65
1. Les γ GT	65
2. Le rapport IGA/T	65
D. L'intérêt des différents tests dans le diagnostic précoce de l'éthylisme	65
1. Le VGM	65
2. Le rapport IGA/I	65
3. Les γ GT	65
E. Intérêt des différents tests dans le diagnostic du retentissement hépatique précoce de l'alcoolisme	65
1. B.S.P. et rapport IGA/T	65
2. Les IGA et les γ globulines	66
3. Transferrine et albumine	66
4. Les transaminases	66
F. Conclusion	66
V. PLACE DU DIAGNOSTIC CLINIQUE DANS LE DEPISTAGE DES ALCOOLIQUES	67
A. Les signes d'aspect	68
1. Au niveau du visage	68
2. Au niveau des conjonctives	68
3. La langue	68
B. Les tremblements	69
C. La deuxième ligne de la grille cotée	69
D. Interprétation de la grille cotée	69
CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE	72



